

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

N° 2656 H

THÈSE

579

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GUILAINE Jacques, Henri

Né le 28 Septembre 1929, à Paris (17^e)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

**L'ES ANGIO-NECROSES ALLERGIQUES
DE LA PEAU**

Président : Mr. DEGOS, Professeur.

Ets. GERMAIN
9, Rue Dupuytren
PARIS-VI^e
1958

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

N° 2656 H

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GUILAINE Jacques, Henri

Né le 28 Septembre 1929, à Paris (17°)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le



LES ANGIO-NECROSES ALLERGIQUES DE LA PEAU

Président : Mr. DEGOS, Professeur.

Ets. GERMAIN
9, Rue Dupuytren
PARIS-VI°
1958

THÈSE
DOCTORAT EN MÉDECINE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BENARD (H.), BROCC (P.), BULLIARD (H.),
 CADENAT (F.), CHABROL (Et.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER
 (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.),
 GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.),
 HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAUBRY (Ch.), LEMAITRE (F.),
 LEVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER
 (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.),
 MONEOR (H.), MONOD (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.),
 RICHEL (Ch.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.)

DOYEN : Léon BINET,
 Membre de l'Institut.

ASSEESSEUR ; Jean VERNE.

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique	REDON (H.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
	(Beaujon SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales (Cochin	QUENU (J.)
	(Hôtel-Dieu MENEGAUX (G.)
	(Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERIE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	de GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FEVRE (M.)

Clinique de chirurgie pleuro-pulm.	MATHEY (J.)
Clinique génétique médicale	LAMY (M.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées	
et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et	
de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système	
nerveux	ALAJOUANINE (T.)
	(Bichat JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques médicales	(Broussais DE GENNES (L.)
	(Cochin MOREAU (R.)
	(Hôtel-Dieu BARIETY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie	
thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète	
sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
	(Baudelocque LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	(Port-Royal VARANGOT (J.)
	(Tarnier LANTUEJOUL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale	
et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgic.	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A.)
(chaire à titre personnel)	
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la	
chirurgie	SOULIE (P.)
Histologie	VERNE (J.)

Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comp.	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre pers.)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique génér.	GARCIN (J.)
Pharmacologie & matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE,
PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.
Anatomie	{ DELMAS (A.), pr. s. ch. CABROL (C.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.)
	(GAUTHIER-VILLARS (Melle P.)
Anatomie pathologique	{ pr. s. ch. (BUSSE (F.) (GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	N... N... (HAUDUROY (P.), pr.s.ch. (dét.)
Bactériologie	(NEVOT (A.), pr.s.ch. (CHRISTOL (D.) (TOURNIER (P.) (BARBIER (P.) (ETTORI (J.), pr.s.ch. (dét.)
Biochimie médicale	(DESGREZ (P.), pr.s.ch. (POLONOVSKI (J.) (SCHAPIRA (G.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Carcinologie	N... N...

Dermato-Syphiligraphie	DUERRAT (B.)
Electro-Radiologie	N...
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Hématologie	N... N...
	(COUJARD (R.),
Histologie	{ pr. s. ch.
	{ N...
	{ N...
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	(BOYER (J.), pr.s.ch.
	(DEPARIS (M.), pr.s.ch.
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	(DEROBERT (L.), pr.s.ch.
Médecine légale	(GAULTIER (M.)
	(HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
	(GRASSET (J.)
	(LE LORIER (G.)
Obstétrique	(LEPAGE (F.)
	(MERGER (R.)
	(MORIN (P.)
	(RAVINA (J.)
	(ROBEY (M.)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P.)
	(DESVIGNES (P.)
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	(AUBRY (M.)
	(MADURO (R.)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C.), pr.s.ch.
	(CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	(RUDLER (J.), Pr.s.ch.(dét.)
	(ABOULKER (P.)
	(BARCAT (J.)
	(CAUCHOIX (J.)
	(DUBOST (C.)
	(FAUREL (J.)
	(FLABEAU (F.)
	(GERMAIN (A.)
	(GOSSET (J.)
	(LAURENCE (G.)
	(LORTAT-JACOB (J.)
	(OLIVIER (Cl.)

Pathologie chirurgicale	{ POILLEUX (F.) { THOMERET (G.) { VERNE (J.M.) { N... N...
Pathologie expérimentale	{ LOEPER (J.) { MAURICE (P.)
Pathologie médicale	{ HAGUENAU (J.), pr.s.ch. { BOUDIN (G.) { BOUVIER (J.B.) { BRIGALRE (H.) { BRISSAUD (H.) { CASTAIGNE (P.) { CONTE (M.) { DEROT (M.) { DOMART (A.) { LAMOTTE (M.) { LAROCHE (C.P.) { MACREZ (Cl.) { MILLIEZ (P.) { PEQUIGNOT (H.) { RAMBERT (P.) { ROYER (P.) { THIEFFRY (St.) { TURIAT (J.) { WOLFROMM (R.) { N... { N...
Pédiatrie	{ JOSEPH (R.) { MOZZICONACCI (P.) { POLONOVSKY (Cl.)
Pharmacologie	{ LEVY (Mlle J.), pr.s.ch. { N...
Physiologie	{ BARJETON (D.), pr.s.ch. { PARROT (J.), pr.s.ch. { DEJOURS (P.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.) { N...
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	N...
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	{ CERNEA (P.) { CHAPUT (Mme A.)

Thérapeutique (CHASSAGNE (P.)
(PERRAULT (M.)
Urologie KUSS (R.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Clinique chirurgicale (AMELINE (A.)
(HUGUIER (J.)
(LEGER (L.)
(PADOVANI (P.)
(ROUX (M.)

Clinique médicale (DREYFUS (Gilbert)
(KOURILSKY (R.)

Clinique neurologique DE SEZE (S.)
Clinique obstétricale MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique BARUK (H.)

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M.le Dr. HAHN (A.)
Conservateurs Melles DUMAITRE (P.),
GOICHON (A.M.)
Bibliothécaires (Mme CONTET (J.),
(Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
(QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improba-
tion.

A MA MÈRE ET MA TANTE

A MA FEMME ET A MES ENFANTS

A TOUS LES MIENS

A NOS MAÎTRES

DANS LES HÔPITAUX

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

le Professeur R. DEGOS,

Professeur de Clinique
des Maladies cutanées et syphilitiques,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

L'année d'Internat
passée auprès de lui nous
a permis d'apprécier la
haute qualité de son
enseignement, sa grande
clarté d'esprit et son
attachante personnalité.

Qu'il trouve ici le
faible témoignage de
notre respectueuse admi-
ration et de notre entier
dévouement.

A Monsieur le Professeur Agrégé B. DUPERRAT,

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,

Il a bien voulu nous confier ce sujet de travail qui n'a pu être réalisé que grâce à ses précieux conseils. Son extraordinaire enthousiasme, ses dons exceptionnels de pédagogue, la touchante sollicitude qu'il nous a constamment témoignée sont pour beaucoup dans notre vocation dermatologique et commandent notre indéfectible attachement.

A Monsieur le Professeur F. COSTE,
Professeur de Clinique de Rhumatologie,
Médecin de l'Hôpital Cochin,

Son immense culture
générale, sa grande rigueur
scientifique et ses qualités
d'organisateur resteront,
pour nous, un magnifique
exemple.

Qu'il trouve ici
l'expression de notre pro-
fonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé F. DELBARRE,

Médecin des Hôpitaux,

Qui, avec une amicale
cordialité, a su nous faire
comprendre les impératifs
de la médecine moderne.

A Monsieur le Docteur P. de GRACIANSKY,

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,

Qui, avec finesse et
courtoisie, a remarquable-
ment guidé nos premiers
pas en Dermatologie.

A Monsieur le Docteur N. DERON,

Médecin de la Salpêtrière,

Dont le sens clinique
et la forte personnalité
ont profondément marqué
notre formation médicale.

A Monsieur le Professeur E. CHABROL,
Professeur honoraire,

A Monsieur le Docteur J. SALLET

A Monsieur le Docteur J. CELICE.

A Monsieur le Docteur M. POUMAILLOUX,
Médecins des Hôpitaux,

Qu'ils soient assurés
de notre profonde gratitude
pour l'enseignement et les
conseils qu'ils nous ont
toujours donnés avec tant
de bienveillance au seuil
de l'Internat.

A NOS MAÎTRES D'EXTERNAT :

Monsieur le Docteur J. HEPP,

Monsieur le Docteur M. MERCADIER,

Monsieur le Professeur F. de GAUDART d'ALLAINES,

Monsieur le Professeur Agrégé C. DUBOST,

Monsieur le Professeur Agrégé J. LORTAT-JACOB,

Monsieur le Professeur Agrégé R. CACHERA

(in Memoriam),

Auprès desquels nous
avons eu la chance de tra-
vailler.

A Messieurs les Docteurs :

BASSET - BOULLE - CARTEAUD - DELORE - DELZANT -

GARNIER - GOLÉ⁹ - GRUPPER - LORTAT-JACOB - MEYER -

RABUT - de SABLET -

Qui nous ont fait
profiter si gentiment de
leur expérience dermato-
logique.

A N O S M A Î T R E S

DE LA FACULTÉ

A Monsieur le Professeur J. DELARUE,

Professeur d'Anatomie pathologique,

Les trois années passées
auprès de lui ont harmonieusement complété notre formation clinique. Elles nous ont permis d'admirer sa brillante personnalité, la profondeur de ses idées générales et ses remarquables qualités de chef d'école.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre sincère reconnaissance.

A Mademoiselle le Professeur GAUTHIER-VILLARS,

A Messieurs les Professeurs Agrégés

F. BUSSE et C. GOUYGOU,

Dont les conseils et
les encouragements nous
ont été précieux.

A MES CONFERENCIERS d'EXTERNAT et d'INTERNAT

les Docteurs BEDOUELLE, ETIENNE et TÊTU.

A MES AMIS.

A MES COLLEGUES
DE L'INTERNAT DES HÔPITAUX DE PARIS.

LES ANGIO - NÉCROSES

ALLERGIQUES DE LA PEAU

INTRODUCTION

Sous le terme d'angio-nécrose allergique, nous grouperons toutes les angiopathies caractérisées histologiquement par une nécrose fibrinoïde du mésenchyme vasculaire et un granulome périvasculaire riche en polynucléaires et en figures de cytoclasie.

1)- La nécrose fibrinoïde du mésenchyme vasculaire sera définie par ses critères classiques (1). Elle répond à des modifications morphologiques des fibres collagènes et de la substance fondamentale inter-fibrillaire. Cette dernière, normalement invisible, apparaît sous la forme d'amas homogènes, fortement éosinophiles et réfringents, cependant que les fibres elles-mêmes se modifient, prennent un aspect rigide, s'épaississent et accroissent leur acidophilie. L'ensemble du foyer présente alors une structure filamenteuse qui rappelle celle de la fibrine et un caractère anhiste par disparition des noyaux cellulaires, d'où le terme de "nécrose fibrinoïde".

Ces critères morphologiques standard doivent être obligatoirement contrôlés par la coloration au P.A.S., qui figure en violet pourpre la substance fibrinoïde, et par la recherche de la métachromasie au bleu de toluidine.

(1)- La conception de la substance fibrinoïde est actuellement en plein remaniement, à tel point que les termes de nécrose et de dégénérescence tendent à devenir caduques. Nous garderons pourtant la terminologie consacrée par l'usage.

2)- L'infiltrat périvasculaire devra présenter une formule panachée, polymorphe, riche en polynucléaires neutrophiles, surtout dans sa couche profonde, car en périphérie les éléments lymphoplasmocytaires pourront prendre le pas sur les granulocytes. Ce granulome compénètre habituellement le foyer dégénératif en bordure duquel il se dispose électivement.

3)- Les figures de cytoclasie seront toujours exigées. Elles prédominent sur les polynucléaires neutrophiles et se caractérisent par de la pycnose nucléaire, des noyaux nus et des débris chromatinien libes.

D'emblée, deux remarques s'imposent :

1°- La nécrose fibrinoïde présente d'étroits rapports avec la turgescence fibrinoïde et, entre ces deux aspects, des intermédiaires peuvent être dénoncés, selon le caractère plus ou moins anhiste du foyer dégénératif. Les deux processus sont de même nature et ne diffèrent que par leur degré. Néanmoins, le terme de nécrose implique l'idée d'irréversibilité ; c'est pourquoi les lésions vasculaires réversibles seront exclues du cadre des angéites nécrosantes.

D'étroits rapports existent également avec la nécrose hyaline. Dans certains foyers dégénératifs, la structure filamenteuse disparaît peu à peu. Les fibres collagènes se fragmentent, puis se fondent dans la substance fondamentale altérée, donnant un aspect homogène et compact à la nécrose qui rejoint ainsi le type hyalin, et il est impossible de séparer histochimiquement ces deux aspects, au niveau du mésenchyme vasculaire.

Les lésions vasculaires de ce type seront néanmoins écartées du cadre de cette étude, et nous ne les envisagerons qu'en fonction des rapports nosologiques.

2°- L'image histologique ainsi définie ne correspond qu'à un stade précoco de l'altération vasculaire. Si la lésion est saisie plus tardivement lors de sa réparation, elle perd toute spécificité et ne peut plus être distinguée d'une autre variété d'angéite nécrosante. Il existe alors une mutilation cicatricielle scléro-inflammatoire de tout le mésenchyme vasculaire avec altération considérable de la limitante élastique. Le retentissement endothélial est variable d'un cas à l'autre. Malgré une réduction constante et souvent importante de la lumière, qui est parfois excentrée, l'endothélium peut rester intact. Ailleurs érodé, il a donné lieu à une oblitération par thrombose plus ou moins organisée (Panangéite). Quant au granulome périvasculaire, il modifie progressivement sa formule qui s'enrichit en éléments lymphoplasmocytaires et en fibroblastes. A ce stade, les figures de cytoclasie, très fugaces, ont toujours disparu.

L'image que nous venons ainsi de définir est tenue pour spécifique de l'agression allergique par de nombreux auteurs. Nous verrons, en effet, qu'elle est reproduite expérimentalement par le phénomène d'anaphylaxie tissulaire d'Arthus, dans lequel le vecteur vasculaire joue le rôle capital. Cette image se retrouve, de plus, comme nous allons le voir, dans des affections dont l'origine allergique est certaine ou infiniment probable.

o
o o

Les angio-nécroses allergiques s'intègrent dans le groupe le plus vaste des angéites nécrosantes (necrotizing angitis des Anglo-Saxons), dont elles constituent une variété, car toutes les angéites nécrosantes ne reconnaissent pas une telle étiologie. Celles réalisées par certaines collagénoses, comme le lupus érythémateux systémique, en sont un exemple. Bien qu'il existe

une nécrose fibrinoïde du mésenchyme vasculaire, l'infiltrat inflammatoire qui l'accompagne n'est pas granulomateux et les images de cytoclasie sont absentes. Par contre, au stade de réparation, les deux processus se rejoignent, nous l'avons dit.

Au niveau du revêtement cutané, trois formes anatomo-cliniques bien définies d'angio-nécrose allergique peuvent être séparées :

1- Des formes dermiques, répondant à une atteinte prédominante des plexus vasculaires sous-papillaires. Elles correspondent aux allergides nodulaires de GOUGEROT ou maladie tri-symptomatique.

2- Des formes hypodermiques, répondant à une atteinte prédominante des plexus sous-dermiques. Elles correspondent aux vascularites nodulaires de MONTGOMERY, O'LEARY et BARKER.

3- Des formes systémiques, cutané-viscérales, dans lesquelles l'atteinte du revêtement n'est qu'un épiphénomène dans un tableau d'altération diffuse du système vasculaire. Ces formes correspondent à la maladie de Kussmaul.

Cette classification est d'ailleurs schématique, car, en dehors de ces trois entités bien classées, il existe d'autres variétés. Elles sont rapportées de façon très éparse dans la littérature, soit sous le terme de forme cutanée pure (bénigne) de la maladie de Kussmaul, soit sous celui d'artériolite allergique. Ces observations constituent des jalons, qui réunissent entre elles les trois formes principales.

Nous nous proposons de faire, dans un premier temps, l'étude analytique de ces faits, sur le triple plan clinique, histologique et étiologique, en nous efforçant chaque fois de reclasser

l'entité dans le cadre nosologique, d'où elle a été artificiellement extraite par notre définition histologique rigide.

Dans un second temps, nous tenterons la synthèse de ces angio-nécroses allergiques autour des faits expérimentaux.

Certains aspects des affections ainsi groupées sont trop connus pour que nous y insistions beaucoup. Nous n'en ferons qu'un bref rappel, en se référant aux travaux les plus importants.

Les observations qui nous ont permis d'établir ce travail seront rapportées dans la dernière partie.

- I -

FORMES DERMIIQUES :

LES ALLERGIDES NODULAIRES DERMIIQUES DE GOUGEROT.

L'affection fut isolée, en 1932, par GOUGEROT, à propos d'une observation qui reproduisait un aspect éruptif déjà noté par lui chez deux malades, au cours de la première guerre mondiale. Cette éruption associait trois types élémentaires : macules purpuriques, éléments érythémato-papuleux en cocarde, et micro-nodules dermiques en grain de plomb. Bien qu'il n'hésitât pas à affirmer l'autonomie du syndrome, il était abusé par la coexistence d'une mitralite, les poussées fébriles et l'analogie avec l'éruption oslérienne, et concluait, malgré la négativité des hémocultures, à une septicémie chronique.

De 1932 à 1946, il ajoutait trois nouveaux cas à sa première série, et notait le caractère inconstant de l'endocardite. Puis, avec DUPERRAT, il précisait les critères histo-pathologiques de l'affection, en insistant sur la topographie vasculaire, l'importance de la nécrose fibrinoïde et le caractère pycnotique des polynucléaires neutrophiles dans l'infiltrat. En même temps, il envisageait sa nature allergique, mettant en cause une sensibilisation vis-à-vis surtout d'un agent infectieux.

Les cas se multipliant, des formes à symptomatologie plus riche (quadrisymptôme, hexasymptôme) ou au contraire moins complète (bisymptôme) furent signalées. Ayant rapporté, en 1946, deux observations où la symptomatologie se trouvait réduite aux seuls nodules et considérant à juste titre cette lésion comme la plus spécifique de son syndrome, GOUGEROT adopta, par la suite, le terme d'allergides nodulaires dermiques, qui est actuellement prévalent, tant en France qu'à l'étranger.

Nous avons pu, en faisant une revue de la littérature, colliger plus de 40 observations de cette affection. Les cas publiés par RUITER, en 1953 et 1954 (Cas 1), sous le terme d'artériolite allergique, ne seront pas retenus. Ils nous paraissent pourtant entrer dans le cadre de la maladie. Celle-ci est, en effet, plus fréquente que ces chiffres ne le laissent prévoir, et nous avons eu personnellement l'occasion de l'observer quatre fois en l'espace de deux ans. Si elle est encore l'objet de publications à l'étranger, où elle a été longue à obtenir droit de cité, en France elle échappe à l'actualité dermatologique depuis plusieurs années déjà.

ETUDE CLINIQUE

La maladie semble frapper plus volontiers le sexe féminin et uniquement l'âge adulte (20 à 70 ans). La répartition des cas est régulière entre ces deux âges extrêmes.

A)- LE SYNDROME DERMATOLOGIQUE est constitué par une éruption polymorphe, associant plusieurs types élémentaires.

1)- Les micronodules sont constants, parfois isolés (forme monosymptomatique). Ils se présentent sous la forme de petites nodosités arrondies de 2 à 7 mm. de diamètre, tantôt dermiques, légèrement saillantes, tantôt dermo-hypodermiques sans relief. Leur consistance est dure, en "grain de plomb", leurs limites nettement démarquées, sans oedème de pourtour. A leur niveau, le tégument de surface garde sa teinte normale ou tout au plus rosit. Ces éléments, parfois sensibles au palper, sont longs à s'effacer (15 à 60 jours), mais ne laissent aucune trace. Leur nombre est très variable, de quelques unités à plusieurs centaines. Des aspects un peu différents de ce type schématique ont été rapportés :

- Nodules purpuriques (MERKLEN et FERRIN) ;
- Nodules à évolution nécrosante (GOUGEROT et COTONI) ;
- Nodules télangiectasiques, voire même angio-

kératosiques (BUREAU et LACROIX) ;

- Nodules à disposition circinée (GOUGEROT, DUPERRAT et MEYER).

2)- Le purpura est un élément presque constant. Il est constitué par des macules purpuriques de 0,5 à 2 cm. de diamètre, auxquelles s'associent des pétéchies, mais pratiquement jamais d'ecchymoses.

Lorsque l'on analyse plusieurs observations, on peut se persuader du caractère très particulier de ce purpura.

L'érythrodiapédèse est modérée, ne donnant lieu qu'à des éléments de coloration assez pâle, bien différents de ceux des syndromes thrombopéniques.

La vitropression efface partiellement la coloration des éléments, témoignant de l'association à des phénomènes congestifs.

Les éléments ne sont pas d'emblée purpuriques. Le plus souvent, ils se présentent d'abord comme des papules ortiées, le caractère hémorragique ne se manifestant qu'après un certain laps évolutif.

Le purpura respecte toujours les muqueuses et ne s'accompagne jamais d'hémorragies.

Il n'existe pas de troubles hématologiques ni de thrombopénie, le temps de saignement n'est pas allongé et le caillot se rétracte normalement.

L'épreuve de la ventouse n'est positive que dans les seuls territoires intéressés par l'éruption, comme si elle objectivait une lésion inapparente. Elle est normale en peau saine.

Le purpura prédomine presque toujours

au niveau des membres inférieurs, se manifestant moins volontiers dans les régions non déclives.

Des aspects inhabituels ont été signalés. Certains éléments sont centrés par une vésiculette rappelant les "white centred petechies" du L.E.S. (BUREAU), d'autres, au contraire, par un point nécrotique (GOUGEROT, DUPERRAT et MIKOL).

Enfin, la récurrence de l'éruption purpurique peut, dans certains cas, donner lieu à une véritable dermite ocre (DEGOS).

3)- Les éléments érythémato-papuleux en cocarde, bien que très fréquents, ne sont pas non plus absolument constants. Ils sont constitués par des papules oedémateuses, nettement délimitées, arrondies ou ovalaires, dont le centre se déprime légèrement en prenant une note cyanotique, alors que la bordure reste saillante, rouge vermillonné. Les éléments peuvent confluer en placards à bords polycycliques (GOUGEROT, BLUM, DUPERRAT et SCLAFFER).

Ces éléments simulent donc, point par point, l'érythème polymorphe, dont ils ne diffèrent souvent que par leur taille plus réduite. Souvent enfin, ils manifestent une nette tendance purpurique.

4)- En dehors de ces trois types, d'autres éléments peuvent compléter l'éruption :

= Les bulles sont habituellement de petite taille, à contenu hémorragique, peu nombreuses, reposant sur une base érythémateuse. Elles peuvent s'éroder, mais respectent presque toujours les muqueuses. En association avec les cocardes, elles accentuent encore la similitude avec l'érythème polymorphe.

= Les papules urticariennes sont sou-

vent centrées par un point purpurique ; elles s'associent parfois à un oedème de Quinke de la face et des extrémités.

= Les lésions nécrotiques sont constituées par des ulcérations à bords taillés à pic et habituellement de petite taille. Si, dans quelques cas, elles semblent se développer aux dépens des nodules et des cocardes (GOUGEROT et MEYER), elles paraissent souvent primitives.

= D'autres éléments cutanés encore plus inconstants ont été signalés :

- Macules roséoliformes (GOUGEROT) ;
- Papules syphiloïdes (GOUGEROT, CARTEAUD et DUPERRAT) ;
- Nouures dermo-hypodermiques pouvant s'ulcérer (GOUGEROT et HALLEZ) ou donner par résorption plusieurs micronodules (GOUGEROT, 1933).

Enfin, dans l'ensemble, cette éruption n'entraîne qu'une sensation de cuisson sans prurit vrai.

Elle évolue par poussées plus souvent rémittentes qu'intermittentes, chacune d'entre elles faisant réapparaître en général les trois types élémentaires de base ; néanmoins, certaines poussées peuvent être uniquement marquées par du purpura (CREYX et TEXIER, HY et LAMOTTE).

De plus, les éléments éruptifs contingents sont très inconstamment retrouvés d'une poussée à l'autre. L'éruption est, en règle, étendue. Elle prédomine le plus souvent aux membres inférieurs, qui représentent le siège électif (autour des genoux, face interne de la jambe, fesses). Mais la face d'extension des membres supérieurs et le dos des mains sont souvent intéressés (la moitié des cas). Au niveau du tronc, l'éruption prédomine sur la partie inférieure de l'abdomen et des

organes génitaux. L'atteinte de la face et du cou n'est pas exceptionnelle. L'atteinte des muqueuses n'est mentionnée que dans deux cas (KESTEN et JACKSON, BUREAU).

L'association des différents types élémentaires est variable ; néanmoins, sur 42 observations colligées, le trisymptôme de base est retrouvé dans 34 cas. En voici le détail :

- 14 trisymptômes isolés ;
- 16 tétrasymptômes, l'élément supplémentaire étant représenté :
 - { - 6 fois par des bulles ;
 - { - 5 fois par des éléments urticariens
ou un oedème de Quincke ;
 - { - 5 fois par des éléments nécrotiques.
- 2 pentasymptômes avec bulles et ulcérations (DUPERRAT et BRIEL - Cas personnel).
- 2 hexasymptômes, avec bulles, ulcérations et urticaire (GOUGEROT et HALLEZ, KESTEN et JACKSON).

Les formes à symptomatologie moins complète sont plus rares :

= Les formes bisymptomatiques (7 cas) associent :

- Soit nodules et purpura (GOUGEROT et VISSIAN - GOUGEROT et COTONI) ;
- Soit nodules et cocardes (GOUGEROT, CARTEAUD et DUPERRAT).

Parfois même, un élément accessoire se joint à ces deux symptômes majeurs, réalisant :

- Soit un trisympôme atypique :

- { - Nodules, purpura, urticaire (GOUGEROT, DUPERRAT et MIKOL) ;
- { - Nodules, cocardes et nouures dermo-hypodermiques (Cas personnel).

- Soit un tétrasympôme atypique : Nodules, purpura, bulles et ulcération (SINERAY).

= Les formes monosymptomatiques (nodulaires pures) nous semblent rares. Parmi les observations qui ont été rapportées dans la littérature, seule celle de GOUGEROT, DUPERRAT et MEYER reproduit un aspect histologique indiscutable.

Liste des observations utilisées

1)- Tirées de la littérature :

- 1- GOUGEROT, 1932 (trisympôme).
- 2- GOUGEROT et MEYER-HEINE, 1935 (trisympôme).
- 3- GOUGEROT, BLUM et SCLAFER, 1945 (tétrasympôme).
- 4- BOUDIN, 1945 (trisympôme).
- 5- BUREAU et LACROIX, 1946 (tétrasympôme).
- 6- GOUGEROT, CARTEAUD et DUPERRAT, 1946 (bisymphôme).
- 7- DEGOS et DELZANT, 1946 (trisympôme).
- 8- GOUGEROT, DUPERRAT et MEYER, 1946 (monosymphôme).
- 9- GOUGEROT et VISSIAN, 1947 (bisymphôme).
- 10- CREYX et TEXIER, 1948 (trisympôme).
- 11- DUPERRAT et CHASSEUIL, 1948 (tétrasympôme).

- 12- GOUGEROT et MEYER, 1948 (tétrasymptôme).
- 13- GOUGEROT et CARTEAUD, 1948 (tétrasymptôme).
- 14 et 15- GOUGEROT et COTONI, 1948 (bisymptôme).
- 16- GOUGEROT et BLUM, 1949 (tétrasymptôme).
- 17- MERKLEN et PERRIN, 1950 (tétrasymptôme).
- 18- GOUGEROT et BLUM, 1950 (pentasymptôme).
- Ultérieurement, hexasymptôme, GOUGEROT et HALLEZ, 1951.
- 19- GOUGEROT, MEYER et GASCOUIN, 1950 (tétrasymptôme).
- 20- BONICELLI, 1950 (trisymptôme).
- 21- ZUREICK, 1950 (trisymptôme).
- 22- SA' PENELLA, 1951 (tétrasymptôme).
- 23- DUPERRAT et BRIEL, 1951 (pentasymptôme).
- 24- GOUGEROT et GRUPPER, 1951 (tétrasymptôme).
- 25- GOUGEROT, DUPERRAT et MIKOL, 1951 (bisymptôme).
- 26- DEGOS et CARTEAUD, 1952 (trisymptôme).
- 27- GRACIANSKY, GRUPPER et LEFORT, 1952 (tétrasymptôme).
- 28, 29, 30 - MARSHALL et PEPLER, 1953 (trisymptôme).
- 31- MUSUMUCCI, 1953 (tétrasymptôme).
- 32- VISSIAN et ALBERTI, 1953 (tétrasymptôme).
- 33- RICCIARDI, 1954 (trisymptôme).
- 34- KESTEN et JACKSON, 1955 (hexasymptôme).
- 35- BECK, 1955 (trisymptôme).
- 36- CALNAN, 1955 (tétrasymptôme).
- 37- HY et LAMOTTE, 1955 (tétrasymptôme).

38- SIMERAY, 1957 (bisymptôme).

2)- Cas personnels :

39- Pentasympptôme (Obs. 1).

40- Trisymptôme (Obs. 2).

41- Tétrasympptôme (Obs. 3).

42- Bisymptôme (Obs. 4).

B)- LE SYNDROME GÉNÉRAL n'est tangible qu'au moment des poussées évolutives et de façon éphémère, 4 à 5 jours tout au plus. Dans les trois quarts des cas environ, il existe une petite poussée fébrile à 38°-38°5, avec malaise général et céphalée. Un syndrome polyarticulaire transitoire l'accompagne de façon à peu près constante (26 cas sur 34). Il se réduit, en règle, à de simples arthralgies. Beaucoup plus rarement (2 cas sur 26), existe un épanchement articulaire non hématique, à formule inflammatoire. L'atteinte est plus oligo-articulaire que polyarticulaire ; elle paraît calquée sur la topographie de l'éruption, prédominant habituellement aux genoux et aux chevilles. Dans certaines observations avec éruption prédominant aux membres supérieurs, elle frappait les coudes ou les poignets.. Ces arthrites fluxionnaires ne sont pas migratrices ni salicylo-sensibles. Elles guérissent sans séquelles. L'association à une lésion valvulaire cardiaque, qui existait dans les trois premiers cas de GOUGEROT, paraît fortuite et n'est retrouvée que deux fois dans la série étudiée . L'atteinte rénale, présente dans deux de nos cas, a été signalée auparavant à trois occasions (GOUGEROT et VISSIAN - GOUGEROT et COTONI - SIMERAY) ; mais des phénomènes abdominaux rappelant ceux du syndrome de Schönlen - Henoch n'ont jamais été rapportés. Les associations à des phénomènes broncho-pulmonaires

(BUREAU, KESTEN et JACKSON), à un syndrome de Gougerot - Sojgun (HY et LAMOTTE), à un lichen plan (GOUGEROT et BLUM) et à une angiomatose (GOUGEROT, DUPERRAT et MEYER) sont le fait de cas isolés.

Dans l'ensemble, la maladie est remarquablement tolérée, malgré sa longue évolution habituelle (plus de 30 ans dans un cas de GOUGEROT) et n'entraîne tout au plus qu'une certaine fatigabilité. L'évolution au long cours n'est d'ailleurs pas toujours vérifiée. Aucun exitus n'a jusqu'ici été signalé. Enfin, numération globulaire et formule sanguine restent, le plus souvent, normales ; la vitesse de sédimentation n'est accélérée que passagèrement, lors des poussées évolutives, et l'électrophorèse montre une augmentation transitoire des gamma et surtout des alpha-2 globulines.

ETUDE HISTOLOGIQUE

Les images histologiques les plus caractéristiques sont fournies par les lésions nodulaires, qui constituent les éléments de choix pour la biopsie.

La lésion prédomine sur le derme et se fait aux dépens des artérioles et des veinules de transition du derme moyen et des capillaires du corps papillaire. L'endothélium de ces vaisseaux présente une turgescence considérable. Les cellules qui le constituent, gonflées et accolées, tendent à oblitérer la lumière, mais la thrombose est rare. Le mésenchyme périendothélial est figuré par un énorme manchon fibrinoïde, fortement éosinophile, filamenteux et réfringent, coloré en violet pourpre par le P.A.S. et en noir bleuté par l'hématoxyline de Mallory. La métachromasie au bleu de toluidine est assez faible. En périphérie de ce manchon, et le pénétrant plus ou moins profondément, on trouve un important infiltrat granulomateux de formule polymorphe. Les granulocytes représentent l'élément prédominant, la plupart ont un noyau pycnotique. Des noyaux nus et des débris chromatinien libérés infiltrent également le foyer de vascularite. La coloration de Feulgen confirme ces faits en montrant des images beaucoup plus nettes encore que celles fournies par la coloration standard. En périphérie, les éléments lymphoplasmocytaires deviennent prédominants. L'éosinophilie, parfois nette, est très inconstante.. Enfin, ce granulome périvasculaire est constamment infiltré par les

hématies extravasées. La coloration de Perls authentifie ce fait, en montrant l'existence de cristaux d'hémosidérine. Autour des foyers, on trouve de gros manchons d'oedème.

Les foyers de vascularite ainsi constitués se groupent pour réaliser le nodule élémentaire. En surface, l'épiderme aminci présente souvent des signes de souffrance, allant de la spongiose jusqu'à la prénécrose. Une escharification peut même s'observer. En profondeur, les lésions peuvent déborder sur le segment structuré du rameau communicant, voire même jusqu'au plexus sous-dermique. Les nécro-artérites proximales ainsi réalisées sont caractérisées par une nécrose fibrinoïde globale de la média et de l'intima, avec rupture de la limitante élastique et péri-artérite granulomateuse. Une thrombose peut alors s'observer. Certaines nécroses cutanées paraissent répondre à ce mécanisme. A cet étage, les veines peuvent également participer au processus. Enfin, sur une large biopsie, la vascularite déborde toujours notablement la lésion nodulaire, et des altérations liminaires peuvent être dénoncées à distance du foyer principal.

La biopsie des macules purpuriques montre des lésions vasculaires, en règle moins intenses. Si l'infiltrat garde les mêmes caractères, la couche sous-endothéliale à peine épaissie ne présente qu'une turgescence fibrinoïde. L'érythrodiapédèse y est paradoxalement assez discrète, même si l'on fixe la pièce au formol.

L'image fournie par un élément érythémato-papuleux est du même ordre. La fibrinoïde peut manquer, mais le retentissement épidermique est toujours important. Les bulles qui en découlent semblent répondre à un clivage dermo-épidermique avec nécrose du revêtement.

L'évolution remanie notablement ces aspects schématiques. Lorsque les lésions nodulaires sont en voie de régression, la nécrose fibrinoïde a

souvent disparu. C'est pourquoi toutes les allergides nodulaires rapportées dans la littérature ne réalisent pas une image typique de nécro-angéite. Le granulome périvasculaire y est, de plus, remanié par une réaction histiocytaire et fibroblastique. L'aspect correspond à celui d'un processus de réparation. Parfois même, une sclérose périvasculaire s'est déjà installée, témoignant d'un stade cicatriciel. Les cas rapportés par GOUGEROT et MEYER (1947), COSTE et PIGUET (1947), DELBOS et PRADE (1948), GOUGEROT, DUPERRAT et HARTMANN (1948), GOUGEROT, CARTEAUD et DUPERRAT (1948), GOUGEROT, BLUM et PATTE (1950), GOUGEROT et CARTEAUD (1951), réalisent une telle image.

Il est admis qu'il s'agit d'un même processus, saisi à des stades différents. Dans certains cas (Obs. 4), la prolifération conjonctive peut même prendre des aspects simulant la malignité.

Par contre, sont à rejeter de ce cadre les formes qui s'apparentent, histologiquement, au granulome annulaire. L'observation rapportée, en 1947, par GOUGEROT, DUPERRAT et MEYER, en est un exemple. Si, dans ces cas, l'allergie est vraisemblablement en cause, elle paraît faire appel à un processus physiopathologique différent, où les phénomènes de vascularite sont très contingents.

ETUDE ETIOLOGIQUE

L'hypothèse, soulevée initialement par GOUGEROT, qui voyait dans sa maladie la traduction d'une septicémie au long cours, a été rapidement réfutée par la négativité constante de toutes les hémocultures. L'hypothèse d'un mécanisme allergique, proposée par la suite, paraît actuellement admise par tous les auteurs. Pourtant, en réalisant toutes les observations ci-dessus mentionnées, on s'aperçoit que l'allergie n'a pratiquement jamais été démontrée de façon rigoureuse. Les arguments retenus sont :

- le caractère fluxionnaire de l'éruption ;
- l'association à des éléments urticariens ou à un oedème de Quincke ;
- la coexistence d'une polyarthrite fugace non sans analogies avec celle de la maladie du sérum ;
- la survenue sur terrain allergique : asthme (GOUGEROT et GRUPPER), urticaire à répétition (MERKLEN et PERRIN).

Mais la recherche d'un allergène a été souvent décevante. Aucun toxique n'a jamais pu être retenu de façon certaine dans la genèse de la maladie, car les observations de ZUREICK et de GOUGEROT, MEYER et GASCOIN, faisant état d'une sensibilisation à la pénicilline et à la sulfadiazine nous paraissent peu convaincantes sur ce point.

Le rôle d'une sensibilisation vis-à-vis d'un agent infectieux a paru plus vraisemblable à de nombreux auteurs ; mais le germe n'intervient certainement pas sur place, car la culture ou l'inoculation des lésions a toujours été négative. En effet, une infection focale a pu être retrouvée dans un grand nombre de cas, bien que beaucoup de malades n'aient pas été étudiés systématiquement sous cet angle ; il peut s'agir :

- d'otite chronique (DEGOS et CARTEAUD) ;
- de sinusite (GOUGEROT, CALNAN) ;
- d'angines à répétition (SA' PENELLA, MERKLEN
- Cas personnel N° 4) ;
- d'un granulome apical (BONICELLI, RICCIARDI) ;
- d'une pyorrhée alvéolo-dentaire (Cas personnel N° 2) ;
- ou même d'une plaie infectée (CREYX et TEXIER).

Mais l'éradication du foyer ou un traitement antibiotique n'améliore que très inconstamment l'évolution de la maladie.

La pratique des intra-dermo-réactions aux différents stock-vaccins montre, avec une grande fréquence, des réponses extrêmement bruyantes, allant jusqu'à la nécrose, en particulier avec le streptocoque et le staphylocoque. Mais on sait combien ces réactions sont difficilement interprétables. Elles ont pourtant permis, dans notre cas particulier (Obs. 1), de faire la preuve d'une hypersensibilité vis-à-vis du pneumocoque et envisager une désensibilisation spécifique pleinement opérante. La comparaison de ces réactions avec celles obtenues par un auto-vaccin, préparé à partir d'un germe isolé d'un foyer, aurait beaucoup plus de valeur, la guérison par éradication du foyer confirmant la démonstration. Nous n'avons pas pu le faire dans notre cas particulier, car il nous a été impossible de caractériser un foyer pneumococcique en évolution chez

notre malade. La guérison par vaccinothérapie spécifique reste néanmoins un argument de valeur.

Tels sont les faits concrets que l'on peut actuellement retenir dans le cadre de cette affection. Essayons maintenant de les interpréter.

Un premier point s'impose immédiatement à l'esprit : l'angio-agression allergique, qui préside à la réalisation de la maladie, présente une traduction anatomo-clinique presque toujours polymorphe.

Le nodule et la nécrose fibrinoïde du mésenchyme vasculaire, critères anatomo-cliniques spécifiques, ne sont que l'aspect majeur d'un processus angio-agresseur qui se traduit, en d'autres points du revêtement, par des lésions plus liminaires.

- Lésions liminaires dans le sens clinique : macules purpuriques, éléments érythémato-papuleux en cocarde.

- Plus liminaires aussi dans le sens histologique : turgescence fibrinoïde ou même absence totale de fibrinoïde.

Le polymorphisme est donc plus apparent que réel et l'unicité du processus pathologique ne peut être mise en doute, car toutes ces lésions, qui ne diffèrent que par l'importance de la dégénérescence du mésenchyme vasculaire, sont juxtaposées au cours d'une même poussée évolutive. Dès lors, on peut facilement concevoir les modalités d'expression de cette angio-agression à systématisation dermique distale.

Dans sa forme la plus liminaire, la lésion vasculaire est inapparente et ne s'exteriorise que sous la ventouse. Un degré de plus, et elle entraîne des phénomènes congestifs se traduisant par des macules érythémateuses. Leur fait rapi-

dement suite la phase d'exsudation, substratum des éléments papuleux.

Tout peut en rester là ; mais, en d'autres points, l'altération des structures vasculaires va jusqu'à la turgescence fibrinoïde et retentit plus fortement encore sur la perméabilité endothéliale. L'exsudation prend alors un caractère hémorragique. Sur d'autres vaisseaux, les lésions mésenchymateuses vont jusqu'à la nécrose fibrinoïde, réalisant des altérations irréversibles. La juxtaposition de plusieurs foyers de vascularite majeure, rendus cohérents par la confluence de leurs sphères d'exsudation, réalise un nodule. Les lésions bulleuses s'expliquent par le retentissement de la vascularite sur la trophicité de l'épiderme, que l'exsudat sous-jacent va cliver d'autant plus facilement. Enfin, lorsque le processus touche les vaisseaux proximaux, il pourra en résulter un infarctus évoluant vers l'escharification, substratum des lésions ulcéro-nécrotiques.

Ainsi comprise, la maladie s'intègre dans une grande gamme nosologique.

ETUDE NOSOLOGIQUE

I/- LES RAPPORTS AVEC LE GROUPE DES PURPURAS RHUMATOIDES apparaissent EXTREMEMENT ETROITS.

Sur le plan clinique, en effet, l'éruption du purpura rhumatoïde est voisine de celle de la maladie trisymptomatique.

Il s'agit d'un exanthème polymorphe à tendance purpurique plus que d'un purpura vrai. Les premiers éléments sont ortiés ; ils s'affaissent au bout de quelques heures, laissant place à des macules rosées, dont la teinte fonce peu à peu, devenant assez nettement purpurique.

Même à ce stade floride, les phénomènes congestifs persistent et la coloration s'efface partiellement à la vitro-pression. De plus, tous les éléments ne manifestent pas fatalement une telle tendance purpurique ; dans certains cas, celle-ci est peu marquée, surtout aux membres supérieurs.

Ces faits expliquent la tendance au polymorphisme, qui peut se trouver accentuée par l'intrication d'éléments d'âge différent et surtout par l'existence d'éléments un peu particuliers. Il n'est pas exceptionnel, en effet, de découvrir, ça et là, des éléments ébauchant des coccards, parfois même manifestant une tendance bulleuse ou nécrotique. OSLER résumait ces faits

en disant que l'on observait "toute la diversité de la gamme d'un atlas des maladies de la peau".

Le siège d'élection de cette éruption est représenté, comme dans la maladie trisymptomatique, par la face d'extension des membres, tout spécialement des membres inférieurs. L'évolution par poussées fluxionnaires, arthralgiques et fébriles, d'allure infectieuse, est identique dans les deux cas. Il en va de même pour la formule biologique.

Les modalités évolutives sont également similaires, et des formes rémittentes à long terme ont été signalées dans le cadre des purpuras rhumatoïdes (purpura inflammatoire chronique de CHEVALLIER).

Les complications viscérales paraissent pourtant opposer les deux affections. On sait, en effet, que l'atteinte rénale est d'une grande fréquence au cours du purpura rhumatoïde (GAIRDNER, 11 cas sur 12 - KRIEDBERG, 3 cas sur 15 - Jean BERNARD, 10 cas sur 21). On sait aussi qu'elle est souvent latente et que c'est l'examen systématique de la fonction rénale (en particulier la numération des hématies-minute) qui la révèle le plus fréquemment. On sait enfin qu'elle s'observe surtout chez l'enfant. L'existence d'une lésion glomérulaire au cours des allergides de GOUGEROT a été signalée dans quelques cas, nous l'avons vu. Si l'on se souvient que cette affection frappe essentiellement l'adulte et que nombreuses sont les observations où une étude précise de la fonction rénale n'a pu être pratiquée, on se persuadera que ce point d'opposition n'est nullement formel.

Il en va tout autrement pour les complications abdominales. Très fréquentes dans le purpura rhumatoïde (GAIRDNER, 11 cas sur 12 - KRIEDBERG, 8 cas sur 15 - J. BERNARD, 9 cas sur 21), elles n'ont jamais été signalées au cours du trisymptôme.

Même en admettant la fréquence des formes frustes ou même inapparentes, objectivées seulement par endoscopie (CHEVALLIER et MOUTIER) ou par examen radiologique systématique (J. BERNARD), on ne peut négliger ce facteur d'opposition. De plus, certaines formes graves du purpura rhumatoïde manifestent parfois une tendance systémique. Nous reviendrons sur ces faits à propos de la périartérite noueuse.

Sur le plan histologique, le purpura rhumatoïde est également très voisin des allergides nodulaires.

La biopsie d'une lésion cutanée montre une image de vascularite, frappant électivement les capillaires du derme superficiel. Elle est caractérisée par une turgescence de l'endothélium, ébauchant par places une oblitération, et par un infiltrat péricapillaire dense, constitué de façon prédominante par des polynucléaires neutrophiles mêlés à quelques éléments lymphoplasmocytaires (LEVINSON). Cet infiltrat est piqué, ça et là, par des foyers d'érythrodiapédèse toujours modérée. Dans l'infiltrat, les images de leucocytoclasie sont facilement retrouvés, à condition de faire une biopsie dans les premiers jours. Comme toujours, elles s'extériorisent par de la pycnose nucléaire et des débris chromatinien libérés (LEVER, BYWATERS). Très souvent, cette image est complétée par l'existence d'une turgescence fibrinoïde de la couche sous-endothéliale (P.A.S.) (RUITER).

Il s'agit donc d'une forme liminaire de nécro-angéite. En effet, les lésions sont ici très labiles, et si la biopsie n'a pas été précoce la turgescence fibrinoïde disparaît et l'infiltrat prend une formule lympho-plasmocytaire spécifique. Fait important, l'érythrodiapédèse apparaît secondairement dans l'évolution de l'angéite (LEVER) et est habituellement absente aux

tout premiers stades de la maladie. A ces phénomènes fondamentaux s'en joignent d'autres, plus accessoires. Le collagène adjacent aux foyers de vascularite est oedémateux. L'épiderme, habituellement normal, peut ébaucher un décollement bulleux (GAIRDNER). Enfin, une atteinte vasculaire proximale, réalisant une image rappelant celles de la périartérite noueuse, n'est pas exceptionnelle (OSLER - J. BERNARD).

A ce propos, signalons que, dans les lésions intestinales, malgré la rareté des pièces anatomiques, les phénomènes vasculaires paraissent également dominants avec nécrose fibrinoïde importante (WASSILIEFF - HOMB). Il en va de même dans les exceptionnelles lésions systémiques (LECUTIER - LEVITT et BURBANK).

Il est curieux de constater que cette tendance à la diffusion de la maladie vasculaire, qui oppose les deux affections sur le plan clinique, les réunit sous leurs aspects microscopiques en reproduisant un aspect particulièrement net d'angio-agression à forme nécrosante.

Sur le plan étiologique, le groupe des purpuras rhumatoïdes est dominé par trois causes déclenchantes :

1°)- Des phénomènes de sensibilisation alimentaire, dénoncés par ALEXANDER et EYERMAN (1927), ont été signalés à de nombreuses reprises depuis cette publication. Les réactogènes le plus souvent en cause sont le lait, les oeufs, le chocolat, la viande de porc... Un tableau complet avec néphrite peut même être réalisé (BROWN).

2°)- Une intolérance médicamenteuse a été également incriminée dans de nombreux cas, qu'il s'agisse d'iodures (DAVIS et SAUNDERS), de quinine (SCHRAGER et KEAN), de butobarbital (RUITER), de belladone, de bismuth, de mercure, de phénacé-

tine ou de chloral (WINTROBE). Dans certains de ces cas, l'épreuve de la reprise du toxique fut même réalisée avec succès.

3°)- Le plus souvent pourtant, aucune de ces deux étiologies ne peut être retenue, mais une infection pré-éruptive est retrouvée avec une grande fréquence. Dans la règle, l'épisode infectieux est pharyngé, et le plus souvent à streptocoque β hémolytique (A) (GAIRDNER, KINDBERG, BYWATERS). Mais d'autres foyers et d'autres germes peuvent être en cause.

De ces formes, qui paraissent en rapport avec une sensibilisation vis-à-vis d'un agent infectieux, il faut rapprocher les rares cas signalés, au cours de la maladie tuberculeuse, soit chez des tuberculeux avérés, soit au cours de la primo-infection tuberculeuse. Dans certains de ces cas, une simple injection intra-dermique de tuberculine déclenchait une poussée de purpura.

o
o o

Tels sont les rapports anatomo-cliniques généraux entre les deux affections. Plus précisément encore, de véritables faits de passage peuvent être dénoncés.

Dans le cas d'allergides à forme trisymptomatique, rapporté par CREYX et TEXIER, par exemple, la maladie évolua d'abord sous l'aspect d'un authentique purpura rhumatoïde, et c'est seulement dans les semaines qui suivirent, avec l'apparition des nodules, que le diagnostic put être rectifié. Inversement, nombreux sont les cas d'allergides nodulaires où certaines poussées évolutives se réduisent, par la suite, à un seul purpura.

Ces faits avaient conduit GOUGEROT à considérer certains purpuras rhumatoïdes comme des formes monosymptomatiques de sa maladie (GOUGEROT et VISSIAN, 1947).

En conclusion, allergides de GOUGEROT et purpuras rhumatoïdes sont unis par des liens indiscutables. Ces affections paraissent traduire deux aspects d'un même processus angio-agresseur allergique.

Dans le purpura rhumatoïde, il réalise des lésions plus diffuses, pouvant occasionnellement prendre un caractère systémique en touchant différents viscères, mais n'allant qu'exceptionnellement jusqu'à la nécrose fibrinoïde.

o
o o

II/- LES RAPPORTS AVEC LE GROUPE DES ERYTHEMES POLYMORPHES sont également étroits.

Sur le plan clinique, les analogies sont suggérées par :

- les éléments érythémato-papuleux en cocarde,
- la tendance vésiculo-bulleuse,
- les arthralgies fluxionnaires,
- l'identité des topographies éruptives et des formules biologiques,
- le caractère récidivant.

Des formes purpuriques de l'érythème polymorphe ont été maintes fois signalées, ceci indépendamment de toute perturbation de la crase sanguine liée à un terrain particulier. En effet, il n'est pas exceptionnel de noter une tendance purpurique au cours d'une forme banale d'érythème polymorphe, principalement au niveau des membres inférieurs. D'ailleurs, la pose d'un garrot ou l'épreuve de la ventouse objective facilement cette tendance assez spéciale à la maladie.

Des formes traînantes ont été également rapportées. A côté des formes fluxionnaires

régressives, il en est d'autres, plus rares, évoluant sur le mode subaigu, soit parce que les poussées se répètent et se soudent, soit parce que certains éléments prennent un caractère plus fixe. Le terme d'"érythème multiforme perstans" est généralement employé pour désigner de telles formes. Enfin, on se souvient que l'atteinte des muqueuses a été signalée à deux reprises dans le cadre des allergides de GOUGEROT ; ce point d'opposition n'est donc pas formel.

Sur le plan histologique, des analogies peuvent être également dénoncées.

Le mécanisme de formation des bulles est identique dans les deux cas. Dans l'érythème polymorphe, le derme papillaire est toujours le siège d'infiltrat inflammatoire périvasculaire. Le fort grossissement montre un processus d'endothéliite avec aspect turgescent du revêtement vasculaire et un infiltrat dense, composé presque exclusivement, tout au moins les premiers jours, par des granulocytes. Les aspects de leucocytoclasie avec pycnose, noyaux nus et poussières chromatinienues, y sont courants (CIVATTE). Presque toujours également, cet infiltrat est piqueté par quelques hématies extravasées (CIVATTE). Dans les formes purpuriques de la maladie, la ressemblance est complète avec un purpura rhumatoïde (LEVER).

Par contre, sur une lésion évoluée, l'infiltrat prend rapidement un caractère aspécifique et devient lymphoplasmocytaire.

Sur le plan étiologique, on sait, depuis BROcq, que les phénomènes d'intolérance jouent le rôle majeur. On connaît des érythèmes polymorphes manifestement secondaires à une agression toxique ou infectieuse, et des érythèmes polymorphes apparemment primitifs. Parmi ceux-ci, la

recherche patiente d'un foyer infectieux amygdalien, dentaire ou génito-urinaire, est souvent couronnée de succès (HOROWITZ). D'autres formes paraissent liées à la maladie tuberculeuse, et, sans aller jusqu'à la généralisation de RAMEL, on peut retenir les travaux de USTVEDT qui, sur 202 cas d'érythème polymorphe, découvre une primo-infection tuberculeuse dans 23 cas.

D'autres formes, enfin, encore plus rares, paraissent liées à l'existence d'une pneumopathie virale.

En conclusion, l'angio-agression mise en jeu dans les deux affections paraît similaire ; mais, dans l'érythème polymorphe, elle ne va pratiquement jamais jusqu'à la dégénérescence du mésenchyme vasculaire. Elle se traduit surtout par un processus exsudatif, d'où une grande réversibilité.

Néanmoins, des altérations fibrinoïdes des vaisseaux dermiques profonds ont été signalées par quelques auteurs (RATTNER, RODIN et SICKLEY).

o
o o

III/- LES RAPPORTS avec l'ERYTHEMA ELEVATUM DIUTINUM paraissent également indiscutables.

Sur le plan clinique, cette affection est caractérisée par une éruption monomorphe au long cours, dont la lésion élémentaire correspond à un nodule saillant et infiltré. Aplati en forme de disque posé sur la peau, il est arrondi ou ovalaire et sa taille varie de celle d'une lentille à celle d'une fève. La surface en est

plane sans hyperkératose, mais nombreux sont les cas où les lésions ont un centre légèrement déprimé, ébauchant un aspect en cocarde sans toutefois de structure annulaire vraie.

La couleur varie du rouge brunâtre au rouge violacé ; au membre inférieur, elle prend souvent une note cyanotique. A la palpation, le nodule est d'une consistance dure, chéloïdienne, souvent sensible. Mais, en de nombreux points, les nodules sont coalescents, réalisant des placards aux limites polycycliques, en périphérie desquels on retrouve la lésion élémentaire. Enfin, l'évolution ne se fait jamais vers la nécrose et la biopsie n'apporte pas de régression spontanée comme dans le granulome annulaire, avec lequel la maladie a été longtemps confondue. L'éruption, qui groupe un nombre variable d'éléments (une vingtaine à une soixantaine) est, dans l'ensemble, d'une symétrie remarquable. Elle prédomine aux extrémités (dos des mains et des doigts, poignets et chevilles), remontant le long des faces d'extension des membres. L'atteinte des fesses et des oreilles est également fréquente.

Cette éruption, qui se constitue par poussées en quelques mois, garde une grande stabilité. Les troubles subjectifs qui en résultent sont, en règle, modérés, plus à type de brûlure, survenant par courte période, qu'à type de prurit vrai.

A première vue donc, les deux affections sont nettement opposées sur le plan clinique. En réalité, de nombreuses observations font mention de poussées évolutives entrecoupées de rémissions (WEIDMAN et BEZANCON - WEISS - ENGMAN). Des arthralgies les accompagnent volontiers (aspect pseudo-rhumatismal de la maladie, noté par les premiers auteurs). Au cours de ces poussées, les éléments préexistants prennent un aspect plus congestif, parfois même érectile, et d'autres nodules viennent compléter l'éruption, se développant souvent aux dépens de lésions érythémato-papuleuses. Les périodes de rémission sont marquées par un

affaissement des éléments, et parfois même la résorption de certains d'entre eux laisse place à des macules pigmentaires résiduelles. Certaines formes, dites pemphigoides, associent même aux nodules dermiques des éruptions bulleuses semblant évoluer parallèlement. Les observations d'AUDRY, de PICCARDI, de SCHWEIG, de DEGOS, de GAY PRIETO et de GRACIANSKY réalisent une telle éventualité. Les bulles surviennent, en règle, sur fond érythémateux. Enfin, d'autres observations font mention d'éléments érythémato-papuleux en cocarde lors des poussées évolutives (COMBES).

Sur le plan histologique, la biopsie d'un élément d'erythema elevatum diutinum montre que les lésions sont localisées au derme et se font aux dépens des artérioles et des veinules de transition du derme moyen et des capillaires du corps papillaire.

L'endothélium de ces vaisseaux prend un aspect turgescent, ébauchant une oblitération, mais celle-ci n'est jamais complétée par une thrombose. Le mésenchyme péri-endothélial est représenté par un énorme manchon hyalin, éosinophile et anhisto, d'aspect compact, sertissant le tube endothélial altéré ; il est P.A.S. positif et coloré en bleu-noir par l'hématoxyline de Mallory. Un infiltrat périvasculaire, massif et étendu, se dispose concentriquement autour de ce manchon. Il est constitué de façon prédominante par des polynucléaires neutrophiles, mêlés ça et là à quelques éosinophiles. Ces derniers sont parfois si nombreux qu'ils ont pu faire discuter les rapports avec le granulome éosinophile (LEVER). La leucocytoclasie, constante, avec pycnose, noyaux nus et débris chromatinien, assure un cachet tout à fait particulier à cet infiltrat. Quelques histiocytes macrophages, quelques lymphocytes s'y mêlent, et il n'est pas exceptionnel d'y caractériser quelques hématies extravasées. La coloration de Perls authentifie ce fait, en faisant la preuve d'hémorragies ancien-

nes. Enfin, en périphérie de l'infiltrat, une réaction fibroblastique se manifeste fréquemment. Ces foyers de vascularite se groupent pour constituer de volumineux nodules dermiques. En surface, les altérations épidermiques sont minimes, représentées par une légère hyperkératose avec acanthose et basale rectiligne. En profondeur, les vaisseaux du plexus sous-dermique ne participent pas au processus.

Des modifications d'ordre chronologique doivent être apportées à ce schéma général, qui correspond au stade floride. Dans les lésions jeunes, on trouve seulement une turgescence endothéliale avec infiltrat et leucocytoclasie, mais sans encore de dépôt hyalin. Un tel aspect, décrit par KETRON, est retrouvé dans les cas de GAY PRIETO et de HABER. Il correspondrait au cas princeps de CROCKER et WILLIAMS, dont la coupe vient d'être retrouvée récemment (HARE).

Dans les lésions très évoluées, le manchon hyalin s'efface alors que la fibrose s'accroît. A ce stade, l'infiltrat disparaît peu à peu.

Sur le plan histologique, allergides de GOUGEROT et Erythema elevatum diutinum ne diffèrent donc que par l'aspect morphologique de la nécrose vasculaire ; mais cette divergence n'est évidente qu'à un certain stade de la maladie, car les lésions jeunes et les lésions très évoluées offrent le même aspect dans les deux cas. La nécrose fibrinoïde et la nécrose hyaline ne seraient-elles pas deux aspects d'un même processus, saisi à des stades différents ? Certaines observations plaident en faveur de cette hypothèse. Des altérations vasculaires de type fibrinoïde ont pu être saisies à l'état pur, dans le cas de GAY PRIETO. Elles ont été retrouvées à un stade plus avancé par HEWITT, dans le premier cas de DEGOS, en association avec l'hyalinose. Au reste, la divergence morphologique entre les deux substances répond-elle réellement à une constitu-

tion chimique différente, comme on le sous-entend classiquement ?

Certainement pas, nous l'avons déjà dit ; car, dans une étude histo-chimique récente, MONTGOMERY et MUIRHEAD ont tenté, en pratiquant une vingtaine de colorations, de différencier hyaline et fibrinoïde vasculaires. Cette différenciation est impossible, les deux substances se comportant de façon identique dans tous les cas.

Sur le plan étiologique, les arguments en faveur de l'allergie sont assez minces ; néanmoins, une infection focale a pu être caractérisée dans un certain nombre de cas :

- infection dentaire (ENGMAN),
- amygdalite (KETRON),
- début après une angine (DEGOS, BACCARREDA),
- anthrax (HABER et RUSSEL).

Le rôle d'une hyperergie tuberculinique a même été retenu par GAY PRIETO.

Beaucoup de malades n'ont pas d'ailleurs été étudiés systématiquement sous cet angle.

o
o o

Plus précisément encore que ces arguments d'ordre général, l'existence de faits de passage entre allergides nodulaires de GOUGEROT et Erythema elevatum diutinum a été dénoncée par DUPERRAT et CARTON.

Il s'agissait d'une malade de 42 ans, ayant d'abord présenté une éruption bulleuse, puis un tri-symptôme typique évoluant par poussées arthralgiques

et fébriles. Dans les mois qui suivirent, se développèrent peu à peu des lésions macro-nodulaires rouges violacées sur le dos des mains, les genoux et les coudes. L'examen histologique confirma le diagnostic d'Erythema elevatum diutinum. En marge de cette observation, plusieurs cas de la littérature suggèrent des faits du même ordre.

1- Dans le cadre des allergides de Gougerot, nous retiendrons :

= L'observation de GOUGEROT et MEYER, qui fait état de lésions fixes, "scléreuses" du dos des mains, dont l'apparition avait coïncidé avec la seconde poussée de la maladie. Ces lésions sont décrites comme des papules lisses, fermes, occupant le dos des articulations métacarpo-phalangiennes et les régions interdigitales.

= L'observation de DEGOS et CARTEAUX, où il est fait mention, sur le dos des mains, des poignets et des articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes des doigts, de nodules aplatis et stables, simulant le granulome annulaire.

2- Dans le cadre de l'Erythema elevatum diutinum, nous retiendrons :

= Le cas rapporté par HABER et RUSSEL, qui associait à une éruption nodulaire profuse des éléments en cocarde. L'examen histologique donnait une image assez voisine de celles des allergides de Gougerot. D'ailleurs, le terme d'Erythema multiforme perstans, employé par les auteurs, leur paraissait mieux résumer la situation pathologique que celui d'Erythema elevatum diutinum.

= Les deux premiers cas de DALLA FAVERA, qui associaient à l'éruption nodulaire des éléments de purpura. Le tout était survenu brutalement, à la suite d'un rash avec malaise général.

Ces cinq observations, sans être absolument démonstratives, faute d'arguments histologiques, vont néanmoins dans le sens de celle, peu discutable, de DUPERRAT et CARTON.

EN CONCLUSION : Allergides de Gougerot et Erythema elevatum diutinum ne diffèrent que par la pérennité des lésions, qui paraît liée au remaniement hyalin de la nécrose du mésenchyme vasculaire.

- II -

FORMES HYPODERMIQUES :

LES VASCULARITES NODULAIRES

DE MONTGOMERY, O' LEARY ET BARKER.

Etudiant, en 1945, les hypodermites nodulaires subaiguës des membres inférieurs, MONTGOMERY, O'LEARY et BARKER furent frappés par l'inconstance de l'étiologie bacillaire, la tuberculose et, partant, le diagnostic d'érythème induré, n'ayant pu être retenue que 72 fois sur 175 cas. Cette constatation ne constituait pas, à dire vrai, un point très original, car on savait depuis longtemps, que l'affection décrite en 1855 par BAZIN chez les scrofuleux pouvait s'observer en dehors de la maladie tuberculeuse. En 1898 déjà, AUDRY considérait l'entité comme un syndrome, et des cas d'érythèmes indurés non tuberculeux furent signalés ensuite par différents auteurs, tant en France qu'à l'étranger (GALLOWAY, WHITEFIELD, NICOLAS, GOUGEROT). En 1942, DEGOS attirait l'attention sur le rôle du streptocoque et signalait l'efficacité des sulfamides. MONTEL, puis HEWITT, confirmèrent ces données.

Le grand mérite des auteurs américains fut donc plutôt de mettre l'accent sur l'importance et la constance des lésions vasculaires, véritables pivots des foyers d'hypodermite ; d'où le terme de vascularite nodulaire qui fut consacré par un immense succès.

Un problème se trouvait pourtant posé : celui des rapports de ce groupe avec l'ancien érythème induré de BAZIN. Ces rapports sont extrêmement étroits, nous le verrons.

Comme dans les formes non tuberculeuses, l'hypodermite nodulaire subaiguë des bacillaires met toujours en jeu des lésions vasculaires centrées les foyers inflammatoires. Les formations giganto-épithélioïdes, longtemps tenues pour caractéristiques de la maladie tuberculeuse, exis-

tent dans les deux cas. Elles perdent, en effet, toute valeur étiologique au sein d'un granulome lipophagique. C'est pourquoi certains auteurs, à la suite de VILANOVA, considèrent que le nouveau concept a eu le mérite de rajeunir la question en la transposant sur un plan plus général et que l'érythème induré des scrofuleux ne constitue qu'un aspect particulier des vascularites nodulaires. Dans leur esprit, il s'agit d'un mécanisme allergique mettant en jeu une sensibilisation vis-à-vis d'un agent infectieux non univoque. Le B.K. joue ce rôle dans un certain nombre de cas : c'est l'érythème induré des classiques.

Mais la majorité des auteurs conservent au terme son sens primitif. Il semble, en effet, que l'intention des premiers auteurs fut de grouper sous une même rubrique l'ensemble des érythèmes indurés non tuberculeux (O'LEARY). C'est dans cet esprit que nous emploierons ce terme par la suite. Mais quelles sont donc ces fameuses altérations vasculaires à qui l'on attribue le rôle principal dans la genèse des lésions ? Dans quel groupe de la pathologie vasculaire se classent-elles ?

Ces lésions frappent indifféremment, nous dit-on, veines et artères ; elles sont localisées aux éléments des cônes fibreux de l'hypoderme, retentissant de façon variable sur la trophicité des lobules adipeux ; enfin, elles intéressent les trois tuniques (panangéites). Elles aboutissent à une mutilation scléro-inflammatoire, complétée ou non par une oblitération qui semble n'être, à notre sens, que le stade terminal d'une angéite nécrosante. C'est dans ce groupe qu'elles doivent être classées, car des aspects de ce type ont été souvent saisis par les auteurs. MONTGOMERY, O'LEARY et BARKER ne signalaient-ils pas des lésions de périartérite noueuse dans certains de leurs cas ? Certains auteurs ne vont-ils pas jusqu'à proposer, pour dénommer l'affection, le terme de "non lethal periarteritis nodosa" ? Dans ce caput mortuum, constitué par les formes

dites "cutanées bénignes" de la maladie de Kussmaul, ne découvre-t-on pas d'indiscutables observations de vascularites nodulaires ? Nous n'en voulons pour exemple que deux des cinq observations de MIESHER, datant de 1946.

Au reste, le rapport de REICH au dernier Congrès de Stockholm plaide nettement dans ce sens. L'origine très probablement allergique de l'affection (DUPERRAT et MONFORT) est un argument de plus en faveur de cette vue. La nosologie de la maladie en constitue un dernier non moins important ; nous allons le voir.

ETUDE CLINIQUE

La maladie s'observe quasi exclusivement chez la femme. De très rares cas masculins sont signalés par MONTGOMERY. Ce fait constitue un premier point d'opposition avec l'érythème induré de BAZIN, qui frapperait l'homme plus fréquemment (11 cas sur 72, MONTGOMERY).

L'âge constitue un facteur moins important. Néanmoins, la plupart des malades étudiées par DUPERRAT ont dépassé la quarantaine, alors que l'érythème induré s'observe volontiers plus précocement (classiquement chez les jeunes filles). La maladie n'a jamais été signalée avant la puberté.

Le début serait plus brutal que celui de l'érythème induré. Parfois, il coïncide avec l'apparition de l'éruption. Plus souvent, celle-ci est précédée, pendant deux ou trois jours, par un malaise général, de l'asthénie, une pesanteur anormale des membres inférieurs avec douleurs des genoux et des chevilles. Parmi les facteurs déclenchants sur lesquels nous reviendrons, le rôle de la fatigue, d'une station debout prolongée et des règles est incriminé avec une particulière fréquence par les malades. Par contre, celui du froid, souvent retenu dans l'érythème induré, est ici très inconstant.

L'éruption est constituée par des nouures dermo-hypodermiques dont la taille varie de celle d'un pois à celle d'une noix. Certaines font saillie en surface; d'autres, plus nombreuses,

sont seulement perceptibles à la palpation. Fermes, tendues, profondément enchâssées dans la peau, ces nouures sont très douloureuses à la pression et souvent même spontanément, obligeant parfois la malade à garder le lit quelques jours. Elles s'opposeraient donc à celles de l'érythème induré, de caractère plus aphlegmasique. Assez mobiles sur les plans profonds, elles offrent en effet un aspect très inflammatoire. Le tégument qui les recouvre est rosé ou violacé et peut présenter une petite collerette squameuse, surtout en fin d'évolution. Mais certains éléments plus profonds ne modifient pas le revêtement. Ces nouures, en règle bilatérales, à tendance grossièrement symétrique, ne suppurent jamais et ne s'accompagnent pas de réaction ganglionnaire.

Cette éruption nodulaire, qui se constitue par poussées successives, frappe avec une très grande élocativité les membres inférieurs et tout spécialement le tiers inférieur des jambes (faces antéro-externes et postérieures). Les régions péri-malléolaires, le pied, la cuisse sont beaucoup plus rarement touchés. Le tronc, les membres supérieurs (face d'extension), très exceptionnellement. Dans l'érythème induré, au contraire, la dissémination serait plus habituelle.

Le nombre des éléments est très capricieux, d'une unité à 15 ou 20, et certains peuvent confluencer en petits placards.

L'évolution de chaque nouure est variable. Certaines, les plus nombreuses, évoluent vers la résorption en trois semaines ou un mois, parfois même plus rapidement, sans cicatrice. D'autres, au contraire, plus volumineuses et moins inflammatoires, persistent beaucoup plus longtemps, calquant leur évolution sur celle de l'érythème induré de Bazin. Certaines de celles-ci peuvent même aboutir à une ulcération, mais c'est une éventualité néanmoins beaucoup plus rare que dans cette dernière affection.

Les poussées se succèdent sur un rythme variable. Certaines, à caractère rémittent, intriquent des lésions d'âges différents. Elles peuvent s'étendre sur deux ou trois mois. La guérison de la poussée n'équivaut pas toujours à la guérison de la maladie, car la récurrence est habituelle dans les mois et surtout les années qui suivent. Ces récidives surviennent presque toujours au printemps, contrastant avec le caractère hivernal de l'érythème induré.

Enfin, l'affection garde un pronostic toujours bénin.

Lors de ces poussées, l'examen somatique est en règle négatif, hormis les rares cas où un épisode infectieux précis, tel qu'une angine, peut être caractérisé cliniquement. Un petit état subfébrile avec douleurs des chevilles ou des genoux n'est que très inconstamment retrouvé. Il est toujours fugace. La vitesse de sédimentation globulaire est, par contre, souvent accélérée: habituellement entre 15 et 30 minutes à la première heure, parfois plus (62 dans un cas de DUPERRAT). La numération globulaire montre parfois une polynucléose transitoire à 12 ou 15.000. L'éosinophilie n'a pas été notée. L'électrophorèse du sérum montre fréquemment (une fois sur deux environ) une légère hypergamma-globulinémie avec parfois élévation des alpha-2 à titre plus transitoire.

Le rôle d'une hypertension artérielle, incriminé par IRGANG dans deux cas, n'a jamais été signalé depuis.

Par contre, ce que l'examen peut, de façon très habituelle, préciser, ce sont :

- des troubles circulatoires locaux à type d'érythrocyanose sus-malléolaire, sans varices ;
- et des troubles hormonaux à type d'hyperfolliculinie.

Mais ces faits sont également fréquents au cours de l'érythème induré.

Enfin, bien entendu et par définition, on ne peut caractériser de foyer tuberculeux, ancien ou récent.

ETUDE HISTOLOGIQUE ⁽¹⁾

Elle se heurte à plusieurs difficultés :

1°- Les biopsies de l'hypoderme, relativement délabrantes, ne sont pas acceptées par tous les malades.

2°- Les nodosités paraissent plus importantes qu'elles ne sont réellement, et la biopsie n'intéresse souvent que la partie périphérique du foyer d'hypodermite. A ce sujet, la biopsie chirurgicale présente de gros avantages.

3°- Même lorsque la lésion a été prélevée en totalité jusqu'à l'aponévrose, les coupes obtenues peuvent ne pas être concluantes. Il est parfois indispensable d'épuiser tout le bloc avant de mettre en évidence les foyers de vascularite centraux.

4°- Les formations giganto-folliculaires sont très banales dans un hypoderme en réaction lipophagique, et ne présentent pratiquement aucune signification étiologique.

5°- Beaucoup plus fréquemment encore que dans le derme, la biopsie intéresse une lésion déjà évoluée. Le stade de nécrose fibrinoïde et de granulome périvasculaire est souvent dépassé. Les lésions des vaisseaux seront alors saisies à

(1)- Etude basée sur 24 cas du Service du Professeur Agrégé B. DUPERRAT.

un stade de remaniement cicatriciel. Le granulome initial est rapidement estompé par les phénomènes de lipophagie.

Ces faits étant admis, nous pensons qu'on peut décrire deux grands stades évolutifs aux vascularites nodulaires.

I/- Parfois, il est possible de saisir les premiers stades de l'altération vasculaire (MONTGOMERY, MIESCHER, REICH).

Celle-ci frappe un ou plusieurs vaisseaux structurés de l'hypoderme, une veine ou une artère, tantôt à la jonction dermo-hypodermique au niveau du plexus sous-dermique, tantôt en plein hypoderme au niveau d'une branche afférente du plexus sous-dermique dans le cône fibreux. Sur ces vaisseaux, dont le mésenchyme vasculaire est bien différencié, le foyer fibrinoïde est souvent moins apparent que sur les vaisseaux terminaux du derme. Il se caractérise par un aspect vitreux de la média. Cette lésion est mieux objectivée par les colorations de H.M.H. et de l'orcéine.

Cette dernière montre la mutilation de la limitante élastique interne et la participation de l'intima au processus d'angio-nécrose. La nécrose fibrinoïde déborde parfois dans l'adventice. Ce foyer dégénératif, en règle circonscrit, est parfois cunéiforme (Observation 6). Il est constamment accompagné par un granulome périvasculaire riche en polynucléaires, dont la plupart ont des noyaux en pyknose, avec ça et là des débris chromatiniques. Les éosinophiles y sont inconstants. Cet infiltrat occupe tout le cône fibreux, pénétrant plus ou moins les logettes adipeuses voisines. Le retentissement endothélial de la lésion est variable. Elle n'est qu'inconstamment complétée par une thrombose en voie d'organisation. L'extension du processus

aux petits vaisseaux, à l'intérieur des logettes adipeuses, est fréquemment notée. A côté de ces lésions vasculaires majeures, il en est d'autres plus liminaires, qui ne vont pas jusqu'à la nécrose fibrinoïde. Parfois, il s'agit d'un simple oedème de la paroi vasculaire. Autour de ces altérations des vaisseaux, on note un oedème interstitiel des logettes avec infiltrat inflammatoire. Mais, très souvent, ces lésions s'accompagnent d'une nécrobiose étendue du tissu adipeux qui prend un aspect vitreux et flou.

II/- Habituellement, les coupes montrent des lésions beaucoup plus évoluées.

Le nodule est constitué par plusieurs foyers de lipophagie avec cellules épithélioïdes, cellules géantes du type par corps étranger, et nappes lymphoplasmocytaires. Ces foyers inflammatoires sont centrés par des plages de liponécrose et peuvent s'étendre jusqu'au derme moyen. Une sclérose collagène se constitue peu à peu. Au sein de ce nodule, il est toujours possible de mettre en évidence des altérations vasculaires, mais la nécrose fibrinoïde a souvent alors disparu. Les lésions se présentent sous l'aspect d'une mutilation scléro-inflammatoire d'un ou plusieurs vaisseaux, veineux ou artériels, dont la limitante élastique interne n'est plus reconnaissable sur les coupes colorées par l'orcéine. La lumière, notablement rétrécie par une prolifération de l'intima, est parfois oblitérée par une thrombose organisée. La média est fibreuse et dissociée par des cellules rondes. Dans l'adventice, les polynucléaires ont presque totalement disparu, mais les fibroblastes se multiplient.

Ces lésions, très différentes des altérations vasculaires liées à l'action directe d'un germe figuré, peuvent être également différenciées des angiodystrophies post-inflammatoires (dont le meilleur exemple est constitué par les

lésions des vaisseaux gastriques accompagnant un ulcus). Dans ce cas, en effet, les altérations vasculaires sont satellites d'un processus sclérogène, et la limitante élastique interne reste intacte, malgré la fibrose de la média et la prolifération de l'intima. Par contre, elles s'identifient parfaitement avec les lésions cicatricielles de la péri-artérite noueuse.

L'histologie permet donc de mieux comprendre le mécanisme de l'altération hypodermique. Les lésions vasculaires à type d'angéite nécrosante en sont bien le pivot. Suivant leur intensité, et surtout leur profondeur, elles retentissent de façon variable sur la trophicité des lobules graisseux, d'où deux types schématiques de lésions, évoluant plus ou moins rapidement vers la résorption en fonction de l'importance de la liponécrose.

ETUDE ETIOLOGIQUE

Elle est centrée par :

- Un facteur principal : la sensibilisation vis-à-vis d'un germe pyogène ;

- Des facteurs adjuvants : des troubles circulatoires fonctionnels et un dérèglement hormonal.

I/- Le rôle d'une sensibilisation vis-à-vis d'un agent infectieux a été mis en lumière par le rapport de DUPERRAT et MONTFORT, au dernier Congrès de Stockholm.

Certaines observations sont, en effet, très suggestives. Celle que nous rapportons ci-après en est un bon exemple. (Obs. 5).

En voici les grandes lignes :

Une infirmière de 42 ans présente une hypodermite nodulaire subaiguë des deux jambes. La poussée est apparue après qu'elle eût soigné en salle une malade porteuse d'une streptococcie de la face, quinze jours plus tôt. On ne note aucune tuberculose ancienne ni récente ; par contre, il existe un antécédent de fièvre puerpérale grave vingt ans avant. Le dosage des antistreptolysines est à 1920 unités. L'intra-dermoréaction au stock-vaccin streptococcique donne lieu à une papule de 19 mm. Les réactions au staphylocoque et à la tuberculine sont négatives. Le

pouvoir histaminopexique du sérum à 0. Cette malade est traitée par la pénicilline orale et la delta-cortisone. Elle guérit en 20 jours. Parallèlement, les antistreptolysines redescendent à 800, puis à 400, alors que le pouvoir histaminopexique du sérum remonte à 10, puis à 30.

En marge de ces observations particulièrement favorables, d'autres arguments peuvent être avancés :

1°- La plupart des malades présentent des antécédents infectieux chargés, qu'il s'agisse :

- de suppuration génitale : salpingite, métrite grave ;
- de suppuration abdominale : appendicite sévère ayant nécessité un drainage prolongé ;
- de furonculose rebelle ou de panaris.

2°- Chez la plupart de ces malades, l'exploration de la sensibilité cutanée par les différents stock-vaccins donne des réponses extrêmement bruyantes, surtout vis-à-vis du streptocoque ou du staphylocoque. Presque toujours, ces réponses sont unilatérales. Souvent, elles s'accompagnent d'une réaction focale et générale. Dans certains cas même, non exceptionnels, les tests aboutissent à une rapide guérison de la poussée :

- la tension des nodules diminue en 24 heures,

- tout est résorbé en 10 à 15 jours (Observation 6).

3°- Un épisode pré-éruptif, tel qu'une angine, une poussée de furonculose, est retrouvé dans quelques cas. Parfois même, on peut caractériser un foyer infectieux latent, dont l'éradication amène la guérison (amygdalite, granulome

apical) (WOODBURN et PHILPOTT). Ailleurs, aucun élément ne peut être retenu, mais un dosage systématique des antistreptolysines montre un taux transitoirement élevé, comme si le conflit infectieux restait cliniquement latent.

4°- Enfin, la désensibilisation spécifique, lorsqu'elle a été tentée, a donné quelques succès.

Le rôle d'un pyogène paraît donc pouvoir être incriminé ; mais celui-ci n'intervient certainement pas sur place, car :

- les nouures n'évoluent jamais vers la suppuration,
- leur culture reste toujours négative (DUPERRAT).

Le mécanisme allergique, ainsi sous-entendu, est corroboré par un abaissement important et presque constant du pouvoir histaminopexique du sérum au moment des poussées évolutives. Les rares malades présentant des antécédents allergiques tels qu'asthme, urticaire..., étant systématiquement écartés de cette étude.

L'agent infectieux vis-à-vis duquel s'opère la sensibilisation ne semble pas univoque. Bien que le streptocoque soit le plus souvent en cause, certaines observations paraissent liées à une agression staphylococcique, dont nous rapportons un cas ci-après (Obs. N° 6).

Enfin, certains malades se présentent comme des polysensibilisés.

II/- A côté de ces phénomènes de sensibilisation, d'autres facteurs jouent également leur rôle dans la genèse de la plupart des cas.

A)- Des perturbations circulatoires à type d'érythrocyanose sus-malléolaire sont parfois

associées à l'éruption nodulaire, moins fréquemment, semble-t-il, que dans le cadre de l'érythème induré de Bazin. Par contre, le rôle de la fatigue, d'une station debout prolongée, est très souvent incriminé par les malades, et le repos allongé est un bon adjuvant thérapeutique. Il est difficile de se prononcer sur le rôle exact de ces facteurs. Néanmoins, il n'est pas interdit de penser qu'en accentuant la stase, ils favorisent en même temps le conflit antigénique au niveau des vaisseaux.

B)- Des troubles hormonaux sont fréquemment notés chez la plupart de ces malades. Il s'agit surtout d'une hyperfolliculinie. Il faut rapprocher ce fait de la quasi-exclusivité de la maladie pour le sexe féminin et de son électivité pour la période pré-ménopausique. Dans certains cas, enfin, les poussées sont indiscutablement rythmées par le cycle menstruel et apparaissent quelques jours avant les règles. Les dosages hormonaux confirment d'ailleurs ces données cliniques. En voici un exemple, sur une série de 6 malades étudiées au hasard dans une série par DUPERRAT et MONTFORT. Aucune de ces femmes n'est en période ménopausique et n'a reçu de traitement hormonal. Les dosages de phénolstéroïdes et de folliculine ont été effectués sur des échantillons de la période folliculinique, alors que les dosages intéressant GBS et prégnandiол ont été pratiqués en période lutéale (Voir Tableau ci-dessous).

Comment peut-on concevoir le rôle joué par ce facteur hormonal ? Les oestrogènes exercent une action indiscutable sur le système vasculaire et sur le tissu adipeux. La face antéro-externe des jambes, siège électif des nouures, constitue un véritable récepteur hormonal (l'existence du myxoedème pré-tibial n'en est-il pas la preuve ?). On peut admettre que le déséquilibre endocrinien crée localement des conditions favorables à l'angio-agression allergique. Le

Nom	Age	Phéno- Stéroïdes urinaires	Folliculine urinaire	Glycuro- butyl soluble	Prégnandiol	17-Céto- stéroïdes	F.S.H.
GUE...	42 ans	26	20	17,4	1,7	8,8	100
MAI...	25 ans	34	-	14,7	1,54	7,95	50
QUI...	26 ans	70	45	6,45	1,74	-	-
PIQ...	30 ans	25	-	15,5	5,5	6,5	100
St-MAR...	23 ans	95	70	14,5	1,8	8,6	10
ROB...	24 ans	60	44	12,6	1,84	18,15	50
		Gamma par 24 h.	Gamma par 24 h.	mg. par 24 h.	mg. par 24 h.	mg. par 24 h.	Unités par 24 h.

déséquilibre hormonal ne jouerait donc qu'un rôle adjuvant.

Le problème de l'allergie hormonale mérite néanmoins d'être posé dans certains cas privilégiés, où la maladie est très nettement rythmée par les règles. On sait, en effet, qu'il existe dans la littérature des observations d'asthme ou d'urticaire, qui paraissent liées à une sensibilisation vis-à-vis des hormones sexuelles endogènes.

Celle de WIDAL, ABRAMI et de GENNES est particulièrement suggestive. Il s'agissait d'une femme qui fit ses premières crises d'asthme au moment de sa puberté. Les crises disparurent pendant la grossesse, pour réapparaître avec le retour de couches, puis cédèrent définitivement lors de la ménopause.

Les constatations de GEBER sur l'urticaire pré-menstruelle en constituent un autre exemple. L'urticaire a pu être reproduite en période inter-menstruelle, en injectant à la patiente son sérum recueilli juste avant les règles.

Les travaux de ZONDEK et BROMBERG étayèrent ces données purement cliniques en faisant la preuve d'une sensibilisation oestrogénique, par intradermo-réaction et même par l'épreuve de Prausnitz-Küstner. La désensibilisation, tentée chez 44 malades, donna d'excellents résultats dans plus de la moitié des cas.

Les travaux de BIOZZI confirmèrent ces faits. Il est donc possible que le facteur hormonal joue un rôle beaucoup plus important que celui d'un simple adjuvant dans certaines formes de vascularite nodulaire. Il serait important, dans l'avenir, d'étudier ces cas privilégiés sous l'angle préconisé par PASTEUR VALLERY-RADOT qui, dans un récent article, a remis à l'ordre du jour ce problème de l'allergie hormonale.

ETUDE NOSOLOGIQUE

I/- Sur ce plan, le problème le plus aigu est constitué par les rapports avec l'érythème induré de Bazin.

Nous avons dit que certains auteurs, comme VILANOVA, considéraient cette entité comme la variété tuberculeuse des vascularites nodulaires, le B.K. pouvant jouer le rôle d'agent sensibilisant. Cette conception cadre avec le concept général des tuberculides. Elle cadre également avec les données de l'histologie, car, sur ce plan, les deux affections sont inséparables, les images tuberculoïdes d'origine lipophagique étant similaires dans les deux cas. Dans l'érythème induré de Bazin, les plages de nécrose ne sont jamais caséuses, mais ischémiques comme celles des variétés non tuberculeuses ; la découverte d'un foyer de caséose vraie obligeant à classer la lésion dans le cadre des gommes. Enfin, les altérations vasculaires paraissant également identiques, l'érythème induré peut-il réellement être opposé aux vascularites nodulaires, sur le plan clinique ?

Nous avons déjà passé en revue tous les points d'opposition schématique. A dire vrai, aucun de ceux-ci ne paraît absolu et, en dehors de l'anamnèse et du contexte radio-clinique, rien souvent ne permet de distinguer les deux affections. La tendance ulcéreuse torpide constitue peut-être le plus valable de ces arguments différentiels. Elle est très rare dans la vascularite nodulaire vraie et aboutit à une lésion cicatri-

sant assez rapidement. Elle n'est pas constante dans l'érythème induré, dont la variété ulcéreuse reste attachée au nom d'HUTCHINSON. Certaines de ces ulcérations d'évolution torpide sont décrites par les classiques comme présentant tous les attributs de l'ulcère tuberculeux.

Ces faits peuvent être rapprochés du caractère contradictoire des constatations bactériologiques et thérapeutiques.

1/- La découverte du B.K. par culture ou inoculation au cobaye dans l'érythème induré est un fait très inconstant.

2/- L'activité des antibiotiques sur l'évolution des lésions est également discutable. Certains leur nient toute efficacité (TABERNAT). Des cas favorables ont néanmoins été signalés (PASCECZNY).

Tout se passe, en définitive, comme si certaines hypodermites nodulaires tuberculeuses correspondaient à des lésions habitées (presque à des gommes), alors que d'autres, les plus nombreuses, cadreraient au contraire avec le concept "tuberculide" ; mais celui-ci est actuellement en plein remaniement (BOLGERT).

L'image histologique est-elle identique dans les deux cas ? C'est une question à laquelle nous ne pouvons pas répondre, car l'histologie de l'érythème induré de Bazin nous paraît totalement à reprendre à la lumière de ces données.

Un dernier argument peut être avancé en faveur de l'intégration de certaines formes de l'érythème induré dans le cadre plus général des vascularites nodulaires. Certaines hypodermites, survenant chez d'anciens tuberculeux dont le foyer est totalement cicatrisé depuis longtemps, paraissent déclenchées par une agression pyococcique. Nous en rapportons plus loin une observation assez caractéristique (Obs. N° 7). De tels cas constituent la frontière entre

les deux entités, associant une hyperergie tuberculinique avec cuti-réaction phlycténulaire et une hyperergie vis-à-vis des toxines d'un pyococque. De tels faits posent le problème des rapports entre ces deux types de sensibilisation.

L'érythème induré est-il toujours la résultante spécifique d'une hyperergie tuberculinique ?

Ou bien peut-on admettre, avec VILANOVA, que très souvent la maladie tuberculeuse n'a été que préparante, modifiant le terrain pour faire le lit d'une sensibilisation secondaire vis-à-vis d'un pyococque dont l'agression ultérieure sera déclenchante ?

Il est difficile, actuellement, de se prononcer sur de tels faits, qui réclament des études complémentaires.

II/- Les rapports avec le groupe des érythèmes nouveaux paraissent également certains, quoique moins étroits.

A première vue, en effet, l'érythème nouveau semble pouvoir être facilement différencié des vascularites nodulaires.

Sur le plan clinique :

L'éruption plus disséminée est aussi beaucoup plus fluxionnaire que celle des V.N.. Les éléments érythémato-nodulaires sont plus inflammatoires, à tendance ecchymotique, mais plus labiles, et le syndrome général beaucoup plus important, avec fièvre et arthralgies. La maladie, qui s'observe surtout chez les sujets jeunes, est l'apanage des deux sexes ; elle manifeste une évolution aiguë d'une seule tonue et les récides en sont exceptionnelles.

Sur le plan histologique :

Si, là encore, les foyers inflammatoires de l'hypoderme sont centrés par des vaisseaux, ceux-ci ne sont pas en nécrose fibrinoïde, mais simplement dilatés et accompagnés par des fusées d'œdème avec ou sans érythrodiapédèse, qui se propagent entre les lobules adipeux qu'elles dissocient. Autour de ces vaisseaux, on trouve bien un infiltrat, qui, dans une lésion jeune, est riche en polynucléaires, mais la liponécrose reste discrète ou absente, d'où une réaction macrophagique à minima, le plus souvent réduite à quelques micronodules histiocytaires dont la spécificité est très contestable.

Histologiquement donc, il s'agit d'un processus inflammatoire à vecteur vasculaire, mais à prédominance d'exsudation, donc d'une grande réversibilité.

Sur le plan étiologique, enfin :

La maladie tuberculeuse paraît la cause majeure, exclusive pour certains, tout spécialement dans sa phase primaire, lors de l'installation de l'état allergique.

En réalité, il est de nombreux points de contact entre ces deux entités, qui peuvent être considérées comme des syndromes d'angio-agression allergique à systématisation hypodermique.

Sur le plan clinique, en effet :

Certains érythèmes nouveaux restent purement localisés aux membres inférieurs. Il est également des formes constituées par des éléments éruptifs de caractère beaucoup moins labile que d'ordinaire. De tels aspects sont connus, depuis PICK, sous le terme d'erythema nodosum perstans. Certains cas, en outre, manifestent une curieuse

tendance à la récursive.

Le syndrome général accompagnant l'éruption est également très inconstant, de même que la tendance ecchymotique. L'évolution d'une seule tenue n'est pas toujours vérifiée et il est fréquent de noter, au cours d'une même poussée, plusieurs ondes évolutives avec juxtaposition de nouures d'âges différents. Enfin, la notion d'égalité de fréquence dans les deux sexes doit être également révisée. En effet, LOFGREN, qui, de 1942 à 1947, put réunir 1.282 cas d'érythèmes noueux, avança les chiffres suivants : 1.071 cas féminins contre 211 cas masculins. L'érythème noueux est donc 5 fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme. Si l'on ajoute que la plupart des cas masculins sont le fait d'enfants de moins de 14 ans, c'est-à-dire avant la puberté, on conviendra que, comme les vascularites nodulaires, l'érythème noueux de l'adulte est une maladie quasi exclusivement féminine.

Sur le plan histologique :

Toute une gamme d'intermédiaires réalisent la jonction entre les deux syndromes. Dans l'érythème noueux, des altérations vasculaires à caractère moins labile sont connues de longue date. Au niveau des grosses veines, on peut observer, en effet, une infiltration inflammatoire de la paroi avec une prolifération importante de l'endothélium, bien que l'oblitération complète et la thrombose restent rares (LEVER). Certains auteurs ont même saisi des altérations fibrinoïdes des vaisseaux pouvant même aller jusqu'à la nécrose fibrinoïde (BERGSTRAND).

De toutes façons, tous les auteurs s'accordent sur l'existence, à un stade précoce, d'altérations fibrinoïdes des fibres collagènes péri-vasculaires, et sur la richesse en polynucléaires neutrophiles de l'infiltrat dans lequel les figures de cytoclasie et de pycnose sont très fréquen-

tes (PAUTRIER).

Enfin, une réaction lipophagique tuberculoïde a été notée à de nombreuses reprises dans certains éléments évolués (ROTNES). Les analogies avec les images histologiques fournies par les vascularites nodulaires sont donc certaines.

Sur le plan étiologique, enfin :

Si la maladie tuberculeuse reste la grande étiologie de l'érythème noueux, d'autres causes peuvent être retenues.

Sur 178 cas observés chez des sujets âgés de plus de 15 ans, LOFGREN ne put incriminer que 104 fois la maladie tuberculeuse, soit dans 58,4% des cas. USTEVDT et NIELSEN donnent des chiffres voisins.

Les érythèmes noueux non tuberculeux sont, en effet, connus depuis très longtemps des dermatologistes ; fait important, ils ne se différencient pas des érythèmes noueux non tuberculeux sur le plan histologique. Certains sont contemporains d'une maladie infectieuse, spécialement, entre autres, de la maladie de Nicolas-Favre, le plus souvent à la suite d'une agression thérapeutique, exérèse ganglionnaire (JERSILD) ou radiothérapie (NICOLAS et FAVRE). D'autres sont secondaires à une intolérance médicamenteuse : Cibazol (MIESCHER) et surtout SULFATHIAZOL. Bien que de nombreuses autres étiologies aient été signalées, la grande cause des érythèmes noueux non tuberculeux paraît être l'agression streptococcique (angine, otite, etc...), tout particulièrement à streptocoque β hémolytique. Les tests cutanés font la preuve de cette sensibilisation. C'est ainsi que, sur les 74 cas d'érythème noueux non tuberculeux réunis par LOFGREN, cette étiologie put être retenue 30 fois.

C'est spécialement dans ces cas que l'af-

fection revêt une allure de maladie autonome (conception de TROUSSEAU) et que s'observent volontiers des récidives ou une tendance à l'évolution sur le mode subaigu. Là encore, érythèmes noueux et vascularites nodulaires se rejoignent donc. Un aspect un peu particulier de ce processus les réunit encore. Il est constitué par les éruptions érythémato-nodulaires observées chez les sujets atteints de maladie de Bouillaud. Dans certains cas, l'éruption s'apparente à l'érythème noueux le plus authentique (CARAIANIAN et BOUVRY). Dans d'autres, au contraire, l'aspect est celui d'une vascularite nodulaire (Obs. N° 8). Mais il est des cas intermédiaires, caractérisés par une évolution subaiguë et une tendance à la récurrence (BOUVRAIN et coll.). Le processus paraît pourtant univoque dans les trois cas, avec une élévation importante du taux des antistreptolysines et des tests cutanés très positifs vis-à-vis des antigènes streptococciques.

Différent de ces deux syndromes nous paraît, par contre, le syndrome de Bäfverstedt ou erythema nodosum migrans, dont l'étude fut reprise par VILANOVA, sous le terme d'hypodermite nodulaire subaiguë migratrice. Bien que le rôle du streptocoque ait été retenu par le premier auteur sur 11 de ses 16 cas, l'histologie, si l'on en juge par les descriptions minutieuses de VILANOVA, s'oppose à toute intégration.

EN CONCLUSION, les érythèmes noueux et les vascularites nodulaires sont réunis par de nombreux points communs et paraissent répondre à un processus univoque : l'angio-agression allergique à systématisation hypodermique.

L'érythème noueux met en jeu des phénomènes d'exsudation sans grande liponécrose, en rapport avec des lésions vasculaires en règle réversibles, car n'allant pas jusqu'à la nécrose fibrinoïde (angéite simple).

Les vascularites nodulaires correspondent à des lésions vasculaires plus importantes, allant pour la plupart jusqu'à une angéite nécrosante. Il en résulte une importante liponécrose, d'où macrophagie secondaire, conditionnant une évolution subaiguë. Mais, entre ces deux processus, il existe des intermédiaires.

- III -

FORMES SYSTÉMIQUES :

LE GROUPE DE LA PERIARTERITE NOUEUSE.

En regard des angio-nécroses allergiques à forme cutanée pure, d'évolution constamment bénigne, il en est d'autres à forme cutanéoviscérale, dont le pronostic est diamétralement opposé. Elles constituent le groupe de la périartérite noueuse. (1) Cette affection rassemble des faits cliniques d'allure disparate autour d'un même critère anatomique : l'angéite nécrosante à forme systémique. Nous en rappellerons brièvement les grandes lignes, pour insister sur les déterminations cutanées qui, nous le verrons, éclairent d'un jour particulier la nosologie de cette affection.

(1)- Le terme de périartérite noueuse, très justement décrié, est néanmoins trop consacré par l'usage pour être abandonné.

ETUDE CLINIQUE

La maladie de Kussmaul-Maier frappe avec élection le sexe masculin et surtout l'adulte jeune. Elle a néanmoins été signalée à maintes reprises chez l'enfant. Elle revêt un grand polymorphisme clinique et les observations en sont rarement superposables. Plusieurs symptômes de base, retrouvés avec une grande fréquence, doivent être pourtant mis en exergue. Ils sont trop connus pour que nous y insistions beaucoup. Ce sont :

1- L'atteinte neurologique presque toujours périphérique, à type de multinévrite sensitivo-motrice, d'évolution rapide.

2- L'atteinte rénale, à type de glomérulonéphrite aiguë ou subaiguë, parfois latente. Une hypertension artérielle est fréquemment notée.

3- L'atteinte cardiaque par oblitération coronarienne. Elle peut aller jusqu'à l'asystolie. Des troubles du rythme, une péricardite sont fréquemment notés.

4- Les signes abdominaux, avec douleurs paroxystiques accompagnées de vomissements ou de diarrhée parfois sanglante. Ils en imposent volontiers pour une urgence chirurgicale.

5- L'atteinte de l'état général, avec fièvre irrégulière, amaigrissement rapide et important, pâleur, asthénie et presque toujours algies diffuses, traduisant un processus de polymyosite

qui, dans certains cas, peut aller jusqu'à la réalisation d'une symptomatologie propre.

A ces signes majeurs, peuvent se joindre d'autres déterminations plus inconstantes. Parmi celles-ci, signalons la relative fréquence d'une atteinte articulaire.

Les examens biologiques n'apportent pas, dans la maladie de Kussmaul-Maier, d'arguments formels pour le diagnostic, mais de bons signes de présomption. L'anémie (hypo ou isochrome) est très fréquente, ainsi que l'hyperleucocytose avec polynucléose. L'éosinophilie, bien étudiée par PASSELECQ, n'est trouvée supérieure à 10 que dans 25 % des cas. Nous verrons qu'elle est surtout le fait de terrains spéciaux (asthmatique en particulier), sur lesquels se développe plus volontiers la maladie. La vitesse de sédimentation globulaire est, en règle, accélérée, mais dans des proportions variables. Enfin, il existe fréquemment une hyperglobulinémie portant sur les α_2 et surtout sur les γ globulines.

L'évolution de la périartérite noueuse est capricieuse et imprévisible. Tous les intermédiaires peuvent être dénoncés entre les formes aiguës fébriles, polyviscérales et cachectisantes, évoluant vers la mort en quelques mois ou semaines, parfois même d'une seule tenue, et les formes chroniques, paucisymptomatiques, procédant par poussées espacées, entrecoupées de longues rémissions, donnant l'illusion d'une guérison. Néanmoins, d'une façon générale, le pronostic reste extrêmement sévère et, même dans les formes à marche très lente s'étendant sur une dizaine d'années, l'issue fatale reste la règle. Les déterminations rénales, cardiaques, nerveuses centrales, la cachexie progressive, une infection intercurrente en sont les causes habituelles.

Dans ce tableau complexe, l'atteinte cutanée ne représente donc qu'un symptôme bien acces-

soire. Fréquentes et polymorphes, les manifestations cutanées de la maladie constituent pourtant un stigmatte très évocateur.

Dénoncée dans l'observation princeps de Kussmaul-Maier (1866), leur fréquence est diversement appréciée par les auteurs.

En 1933, ALKIEWICZ dénombrait dans la littérature 36 cas avec signes cutanés. Six ans plus tard, KETRON et BERNSTEIN en colligeaient 23 nouveaux cas, soit 59 observations sur un total de 200 P.A.N. environ. Mais, deux statistiques plus récentes semblent indiquer un pourcentage légèrement plus fort : KING, 54 cas sur 177 ; HAGANS, 38 cas sur 101, soit 33 % des cas environ.

L'étude analytique de ces manifestations fait ressortir de nombreux types élémentaires.

1- Les lésions nodulaires sont les plus évocatrices et classiquement les plus fréquentes :

ALKIEWICZ : 26 fois sur 36 formes avec signes cutanés ;

MILLER : 20 % des cas de périartérite noueuse.

Elles sont habituellement dermo-hypodermiques, voire même franchement hypodermiques. Hémisphériques, de volume variable mais souvent faible (une noisette à un pois), elles sont fermes, mobiles sur les plans profonds, souvent sensibles et même douloureuses, spontanément lors des poussées évolutives ou surtout à la pression. Le tégument de surface est normal ou inflammatoire, selon la profondeur de la lésion. L'aspect rappelle souvent celui d'un érythème noueux (DEGOS). Ces éléments, qui peuvent se grouper et confluer, surviennent par poussées irrégulières, à un stade quelconque de la maladie. Ils

ont parfois tendance, surtout s'ils sont de petite taille, à se distribuer le long d'un trajet vasculo-nerveux. Les chevilles, les jambes, les poignets et avant-bras, le visage (front, sourcils, angle de la mâchoire) et le cou sont le siège d'élection.

L'évolution se fait en règle vers la résorption souvent rapidement, mais les nouures à évolution subaiguë, s'étendant sur plusieurs mois, ne sont pas rares (MILLER et DALEY). Elles laissent parfois des petits noyaux résiduels (DEGOS). Des formes à évolution nécrosante ont même été signalées (VINING), mais il est exceptionnel de pouvoir noter un certain degré de pulsatilité au niveau des nodules (MANGES et BAEHR, SPIEGEL).

Enfin, à côté de ces éléments dermo-hypodermiques, il est des éléments purement dermiques, constituant des papulo-nodules en grain de plomb rappelant les allergides nodulaires dermiques.

2- Les lésions purpuriques paraissent également d'une grande fréquence. Dans certaines statistiques, elles sont même plus fréquentes que les nouures :

KING : 27 cas contre 23.

HAGANS : 22 cas contre 16.

Par contre, elles sont rarement isolées, s'associant en règle à d'autres types éruptifs, tout particulièrement un exanthème. Il ne s'agit donc pas, à proprement parler, d'un purpura, mais plutôt d'un exanthème à tendance purpurique. En effet, les éléments éruptifs sont des macules purpuriques, souvent profuses et confluentes, mais pâles ; nombreux sont ceux qui manifestent une tendance au soulèvement papuleux ; enfin, souvent également, l'éruption prend un caractère vésiculo-bulleux ou nécrotique (KRAHULICK et Coll. - MOTLEY, BEATTIE et DOUGLAS - BENNET et LEVINE). Caractère non moins important, ces éruptions purpuriques ne s'accompagnent pas, on

règle, de thrombopénie (SPIEGEL), l'observation de DUNBAR faisant seule exception à cette règle.

3- Les exanthèmes sont à rapprocher, bien entendu, de ces éruptions purpuracées. Ils sont polymorphes. D'après KETRON et BERNSTEIN, on les observerait dans 33 % des cas de périartérite noueuse avec signes cutanés. Il peut s'agir de rashes scarlatiniformes (HUTINEL, COSTE et ARNAUDET, FREUND) ou d'éruptions ortiées pseudo-urticariennes (SPIEGEL, GRANT, COHEN) ; mais le plus souvent, il s'agit d'un érythème polymorphe authentique, ébauchant des cocardes et manifestant parfois une tendance vésiculo-bulleuse. Toutes ces éruptions fluxionnaires prédominent sur les membres. Nous avons déjà dit que tous ces exanthèmes manifestaient presque toujours secondairement une tendance purpurique.

4- Les lésions ulcéro-nécrotiques sont plus rares (5 fois sur 36 cas : ALKIEWICZ). Elles sont superficielles, creusées à l'emporte-pièce, de 5 à 20 mm. de diamètre, arrondies ou géographiques, à bord décollé, à fond nécrotique, entouré d'une aréole violacée un peu infiltrée (Mac CALL et PENNOCK - BUREAU et coll. - GARZON et coll.). Elles peuvent siéger au voisinage d'un livedo (KETRON et BERNSTEIN) et prédominent habituellement au niveau des membres inférieurs. Parfois, elles prennent un caractère mutilant et rejoignent les gangrènes (GILMAN et KAESS). Elles laissent place à des cicatrices qui peuvent simuler l'atrophie blanche de Milian (THIERS et coll.).

5- Les gangrènes ischémiques sont très rares, constituant, dans certains cas, de véritables formes mutilantes de la maladie. Elles sont généralement symétriques et prédominent sur les extrémités ; mais les oreilles, les joues, le front, les bras et le tronc peuvent être également intéressés. (LOHE et ROSENFELD). Souvent précédées par des phénomènes de dermite livedoïde, elles réalisent

des placards noirâtres, évoluant vers l'escharification. Elles s'associent parfois à des troubles vasculaires du type Raynaud (MILLER et DALEY, BERNSTEIN, COHEN et Coll.). Mais les gangrènes massives d'un membre avec troubles oscillométriques sont exceptionnelles (VERAN et MIRAILLE).

6- Les nappes ecchymotiques doivent être rapprochées de ces gangrènes. Elles ont été signalées à de nombreuses reprises (7 cas sur 36-ALKIEWICZ). Les observations de FROMMEL, FREUND, MELCZER et VENKEI, TAYLOR et JACOBY, FARHRLUNDER en constituent d'excellents exemples. Parfois multiples, ces lésions ecchymotiques sont de grande taille, symétriques, et évoluent vers la nécrose. Elles seraient liées à la rupture d'un anévrisme miliaire. En réalité, elles nous paraissent très voisines des lésions sphacéliques du purpura fulminans de Henoch et des gangrènes post-scarlatineuses.

7- Des lésions bulleuses ont été signalées à titre exceptionnel. Dans certains cas, elles laissent place à des ulcérations térébrantes (BUREAU). Dans d'autres, elles s'associent à une éruption de type polymorphe. Dans certains cas même, l'aspect rappelle celui d'une maladie de Dühring (VILANOVA et coll. - RISER et coll.).

8- Le livedo inflammatoire fut rapporté, pour la première fois, dans le cadre de la péri-artérite noueuse par GOLDSCHLAG et Von CHWALIBOGOWSKI (1935). Depuis cette date, les cas se sont multipliés. Ils se distinguent du livedo banal par sa permanence, sa topographie régionale, sa teinte bleuâtre accentuée, son caractère infiltré. Mais la distinction en livedo racemosum et livedo reticularis paraît sans grand fondement (DEGOS). Dans certains cas, des nodules peuvent être caractérisés au niveau des mailles du réseau et des zones centrales "crazeuses" et infiltrées à tendance ulcéreuse, ont été signalées par KETRO

et BERNSTEIN. Ce livedo siège habituellement sur le tronc : flancs, dos, région lombaire, parfois même sur les extrémités et la face. D'après LEWIS, le phénomène du livedo est en rapport avec des variations de suppléance circulatoire. Les zones centrales pâles correspondent aux zones de flux maximum, les zones marginales cyanotiques aux régions d'anastomoses vasculaires à circulation normalement réduite. Les altérations inflammatoires du réseau vasculaire rendraient permanentes ces modifications physiologiques du régime circulatoire dans la peau. En réalité, la valeur du livedo dans le cadre de la périartérite noueuse est sujette à controverses. Certains auteurs, comme SIGUIER, ne lui accordent guère de valeur. Dans la règle, en effet, cet aspect est le fait des formes dites cutanées pures de la maladie, et ces formes, dont l'existence est incontestable, évoluent en général favorablement. Ces deux critères expliquent la répugnance de la majorité des auteurs à considérer ces faits comme partie intégrante de la maladie de Kussmaul, car seul le critère anatomique en constitue le lien. Nous reviendrons, par la suite, sur ce problème.

9- D'autres lésions dermatologiques ont été rapportées au cours de la périartérite noueuse.
Elles sont exceptionnelles :

- Télangiectasies en plaques (TOURAINÉ et RUEL - ROSE - LITTMANN et HOUGHTON).
- Poïkilodermie (HABIB).
- Lésions érythémato-squameuses d'allure mycosique (BUREAU).
- Pustules varioliformes (NOEL).

Tels sont les aspects cliniques des déterminations cutanées de la périartérite noueuse. Les formes de l'enfant présenteraient, sur ce plan, quelques particularités : les éruptions purpuriques et ortiées y seraient fréquentes (res-

pectivement 27 et 20 % des cas) ; par contre, les lésions nodulaires ne seraient caractérisées que dans 4,5 % des cas (KEITH et BAGGENTOSS).

Cette revue clinique des manifestations cutanées de la maladie fait ressortir la notion attendue d'un grand polymorphisme. Si l'on confronte ces différents aspects avec ceux des syndromes d'angio-agression allergique, que nous avons évoqués dans les deux chapitres précédents, nous constatons que la périartérite noueuse les réalise tous indifféremment, qu'il s'agisse des formes dermiques depuis l'exanthème scarlatiniforme jusqu'aux allergides nodulaires en passant par l'érythème polymorphe et le purpura, ou qu'il s'agisse des formes hypodermiques depuis l'érythème noueux le plus fluxionnaire jusqu'aux éruptions nodulaires subaigues nécrosantes. Il se trouve même que, chez l'enfant, la maladie de Kussmaul-Maier réalise justement les aspects d'angio-agression allergique les plus caractéristiques de ce terrain (purpura et exanthème), alors que les autres formes, propres à l'adulte, n'y sont que plus rarement observées.

ETUDE HISTOLOGIQUE

La maladie de Kussmaul réalise des lésions diffuses d'angéite nécrosante, dont l'évolution passe, comme toujours, par plusieurs stades évolutifs.

Certains critères sont tenus pour spécifiques par la plupart des auteurs. Ce sont :

- l'atteinte élective du système artériel ;
- la prédilection pour les vaisseaux à mésenchyme parfaitement différencié, en particulier les artères de moyen calibre, alors que les segments distaux sont en règle épargnés ;
- le caractère souvent segmentaire et cunéiforme du foyer d'angio-nécrose, aboutissant à une contorsion vasculaire lors de la cicatrisation.

En réalité, l'étude des déterminations cutanées de la maladie nous montrera la valeur très relative de ces critères, qui ont été élaborés dans le but d'opposer l'affection aux angio-agressions allergiques.

Deux stades évolutifs peuvent être distingués très schématiquement :

1/- L'un précoce, dit inflammatoire, répond à la définition des angéites nécrosantes. Il est caractérisé par une nécrose fibrinoïde du mésenchyme vasculaire, portant sur :

- la partie profonde de la média,
- et la couche sous-endothéliale.

La limitante élastique interne, à cheval sur ce foyer, est toujours altérée. Les colorations par l'orcéine ou la fuschseline de Weigert la montrent rompue, constituée de lamelles épaissies, fragmentées et amorphes. La nature même de la nécrose est sujette à quelques contestations. Certains auteurs lui accordent un aspect hyalin un peu différent des formes habituelles de la nécrose fibrinoïde.

Nous n'entrerons pas dans cette discussion, car nous avons vu plus haut que l'hyaline et la fibrinoïde vasculaires étaient histochimiquement identiques. De toutes façons, le foyer nécrotique (qu'il soit parcellaire ou circonférentiel), la média et l'adventice sont infiltrés de cellules inflammatoires. Cet infiltrat, vasculaire et périvasculaire, est constitué de façon prédominante par des leucocytes polynucléaires. Les éosinophiles y sont souvent nombreux, mais ce n'est pas un fait constant. Des lymphocytes et des plasmocytes s'y mêlent, constituant un granulome. Sur toutes les coupes que nous avons eu loisir d'examiner, une cinquantaine au total, nous avons toujours constaté, à ce stade, l'existence d'une leucocytoclasie avec pycnose et débris chromatinien. Elle s'estompe peu à peu avec le vieillissement de la lésion et a disparu, en règle lorsque survient le processus de réparation.

Cet infiltrat cellulaire est souvent associé à un certain degré d'exsudation. En profondeur, il peut soulever l'endothélium turgescent qui a tendance à faire protrusion dans la lumière. Parfois, il existe de véritables érosions du revêtement vasculaire et celles-ci peuvent se compliquer d'une thrombose (thrombus jeune encore non organisé).

Tel est l'aspect des lésions de la maladie de Kussmaul à un stade précoc. Quant au dérou-

lement exact des phénomènes, il est sujet à de multiples controverses. Il est, en effet, très difficile d'affirmer la précession de tel ou tel processus dans une image histologique aussi précocement complexe. Certains auteurs, comme ARKIN et WEIR, prétendent que l'angionécrose est la lésion starter, car elle est isolée au tout premier stade. De ce fait, il s'agirait d'une angéiose nécrosante.

Pour d'autres, au contraire, comme NICAUD, le stade initial est déjà inflammatoire, caractérisé par un oedème et un infiltrat cellulaire polymorphe de l'adventice avec média encore indomne. Il s'agirait donc bien d'une angéite. Un tel aspect correspond à la description histologique princeps de KUSSMAUL et MAIER ; mais il est impossible de trancher cette question, au reste purement doctrinale, car les phénomènes dégénératifs et inflammatoires paraissent immédiatement intriqués.

2/- Le stade de réparation est caractérisé par une disparition progressive de la nécrose et une organisation du foyer inflammatoire. La fibrine exsudée est en voie de métamorphisme collagène, tant dans la paroi vasculaire que dans le thrombus. La formule de l'infiltrat se modifie. Les figures de cytoclasie ont disparu et les lymphocytes sont maintenant prédominants. Les fibroblastes se multiplient au contact du caillot en voie d'organisation ou même en son absence, et l'intima prolifère, tendant à occlure la lumière.

L'aboutissement est une cicatrice vasculaire (stade dit fibreux). La paroi détruite est remplacée par un tissu fibroblastique, très riche en fibres collagènes souvent hyalinisées où persistent encore, ça et là, quelques rares cellules inflammatoires. Il existe également une fibrose péri-artérielle. La limitante élastique interne reste mutilée définitivement et des anévrysmes

milicaires sont parfois visibles. Enfin, la lumière, souvent oblitérée, peut être reperméabilisée par des néovaisseaux. Ailleurs, seulement réduite de calibre, elle est de plus excentrée. Les traitements hormonaux, qui ne remanient pas de façon constante les lésions de la maladie, ont tendance, en règle générale, à accélérer cette évolution vers le stade cicatriciel (SYMERS).

L'étude histologique des lésions cutanées de la maladie donne une optique légèrement différente sur les modalités du processus pathologique.

En effet :

1- La participation veineuse est fréquente surtout au niveau de l'hypoderme et de la jonction dermo-hypodermique.

2- L'angio-agression déborde très souvent les vaisseaux proximaux à mésenchyme différencié pour intéresser les artérioles de transition et les anses capillaires.

3- Le caractère cunéiforme du foyer nécrotique est rarement noté au niveau des vaisseaux du revêtement, dont les altérations sont en règle circonscrites. Il en va de même pour l'atteinte segmentaire, car bien souvent les lésions peuvent être suivies sans discontinuité, depuis le cône fibreux de l'hypoderme jusqu'au corps papillaire.

4- Enfin, et c'est un point sur lequel nous voudrions tout particulièrement insister, les déterminations cutanées de la maladie ne réalisent pas toutes une image d'angéite nécrosante. Certaines d'entre elles sont en rapport avec des lésions vasculaires qui ne vont pas jusqu'à l'angionécrose.

Les lésions nodulaires dermo-hypodermiques sont celles auxquelles on s'adresse le plus volontiers pour confirmer histologiquement le diagnostic de périartérite noueuse. A condition de réaliser une biopsie suffisamment profonde, elles donnent en règle une image d'angéite nécrosante tout à fait typique quel que soit son stade évolutif. Habituellement, ces images centrent soit des plages de liponécrose ou d'œdème des lobules adipeux, soit même un granulome lipophagique de type tuberculoïde.

Toutes les autres lésions cutanées sont généralement tenues pour peu spécifiques et semblent, de ce fait, avoir moins préoccupé les auteurs.

Les ulcérations et les plaques de sphacèle semblent toujours en rapport avec des lésions vasculaires majeures (KETRON et BERNSTEIN, LEVER, BUREAU et coll.). Mais, aux lésions d'angéite proximale, s'associe très souvent un processus d'angéite distale. Nous avons eu l'occasion d'étudier ces lésions à loisir chez un de nos malades, décédé d'une forme subaiguë de périartérite noueuse, dont l'observation est rapportée plus loin (Obs. N° 9). Aux altérations caractéristiques des vaisseaux du plexus sous-dermique, étaient constamment associées des lésions des artérioles sous-jacentes et même des capillaires. Toutes les transitions pouvaient être retrouvées entre ces vascularites proximales et distales. Les phénomènes de leucocytoclasie étaient, en outre, particulièrement évidents et il existait des microthromboses multi-étagées.

Les éruptions purpuriques ne réalisent pas habituellement une image d'angéite nécrosante, mais un aspect impossible à différencier du plus authentique des purpuras rhumatoïdes, avec tout au plus turgescence fibrinoïde des parois capillaires. La leucocytoclasie y serait constante (LEVER).

Les aspects histologiques, fournis par les livedos, les éruptions polymorphes et les bulles s'apparentent à cette image par le caractère purement distal de l'atteinte vasculaire et l'absence habituelle d'angio-nécrose.

En définitive, sur le plan histologique, la périartérite noueuse ne diffère vraiment des angio-agressions allergiques d'évolution bénigne, que par son caractère systémique. L'étude des manifestations cutanées nous montre, en effet, que, comme dans ces dernières, le processus peut intéresser les vaisseaux distaux et les veines. Le caractère segmentaire et cunéiforme des foyers d'angio-nécrose ne peut pas être considéré non plus comme un critère absolu. Les vascularites nodulaires sont susceptibles, d'ailleurs, de réaliser un tel aspect, nous l'avons

L'angéite nécrosante résume-t-elle vraiment toutes les modalités de l'angio-agression au cours de la périartérite noueuse ? Nous venons de voir que non car, sur certains vaisseaux, elle peut ne pas aller jusqu'à l'angio-nécrose. Ces faits corroborent les données de la clinique. Car, si certains des symptômes cutanés de la périartérite noueuse s'apparentent aux angio-agressions à forme nécrosante (nodules, ulcérations nécrotiques), d'autres, au contraire, se rapprochent des formes réversibles (exanthèmes et purpuras), comme si la maladie réalisait une véritable synthèse de l'allergie vasculaire.

ETUDE ETIOLOGIQUE

Malgré les nombreux travaux qui lui ont été consacrés, l'étiologie de la maladie reste encore discutée.

1- L'origine parasitaire, soutenue initialement par KUSSMAUL et MAIER sur la vue d'artéfacts, a été rapidement abandonnée.

2- L'étiologie infectieuse a paru réunir des arguments un peu plus solides, et la fréquence d'un épisode infectieux, surtout des voies respiratoires, au début de la maladie, est un fait indéniable. Malheureusement, la plupart des inoculations demeurèrent négatives. Les travaux de Von HAUN (1920) (inoculation du sang au péritoine d'un cobaye) et de HARRIS et FRIEDRICHS (1922) (inoculation du sang au lapin, par voie intra-veineuse) suscitèrent en leur temps un grand enthousiasme, et, en 1923, MARINESCO, PAULIAN et DRAGANESCO concluaient à l'origine virale de la maladie. La fréquence des troubles gastro-intestinaux leur faisait soupçonner une porte d'entrée digestive, suivie par une dissémination hémotogène, d'où lésions vasculaires. En réalité, ces expériences ne purent jamais être reproduites ultérieurement, et le rôle d'un virus paraît actuellement très improbable. Par contre, les foyers infectieux pourraient intervenir par leurs allergènes.

3- L'origine allergique de la maladie est,

en effet, couramment admise par de nombreux auteurs GRUBER, qui en fut le promoteur en 1925, étayait sa théorie par des arguments cliniques (fréquence de l'association à des manifestations classiques de l'allergie telles que l'asthme, le coryza spasmodique ou l'oedème de Quincke), biologiques (fréquence de l'éosinophilie sanguine) et histologiques (analogie avec les réactions hyperergiques du système vasculaire à des toxi-infections diverses). Les observations de CLARK et KAPLAN (1937) et surtout de RICH (1942) constituent les éléments fondamentaux en faveur de cette vue. Dans tous ces cas, la périartérite noueuse a succédé soit à la sérothérapie isolée (2 cas de CLARK et KAPLAN) soit à la sulfamidothérapie (2 cas de RICH), soit à l'association sérothérapie - sulfamidothérapie (5 cas de RICH). Dans ces derniers cas, la maladie s'associait à des accidents sériques caractéristiques. Depuis ces publications, d'autres observations de périartérite noueuse, succédant à une agression toxique, ont été signalées à maintes reprises : arsonie (MILLER et NELSON), iode (RICH, 1945), thiourée (GIBSON et QUINLAY), pénicilline (ADELSON), or (BALL), insuline (BOULLIN et coll.), etc...

Enfin, l'augmentation de fréquence de l'affection depuis l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique semble plaider également dans ce sens.

4- Parallèlement à ces recherches étiologiques axées sur l'allergie, d'autres auteurs attirèrent l'attention sur le rôle de l'hypertension artérielle. Celle-ci, en effet, peut être notée dans près de 50 % des cas. KLEMPERER (1931), puis FAHR (1941) insistent sur la similitude des lésions vasculaires dans la périartérite noueuse et la néphro-angiosclérose maligne. Puis, WILLENS et GLYNN (1951) remarquent la prédominance habituelle des lésions de périartérite pour le territoire splanchnique, qui est aussi celui des lésions de l'hypertension. Ils signalent, de plus

que l'hypertension artérielle précède la maladie dans 11,7 % des cas, apparaît simultanément dans 37,2 % des cas, apparaît secondairement dans 18,1 % des cas. Ils concluent au rôle favorisant de l'hypertension artérielle dans la genèse de la maladie à titre de facteur de pénétration. La résistance opposée par les grosses artères à parois épaisses expliquerait la prédominance pour les artères de moyen calibre et les artérioles, et les foyers lésionnels correspondraient aux bifurcations vasculaires, zones d'hypertension maxima.

Certaines observations à caractère exceptionnel plaident en faveur de cette théorie : périartérites noueuses développées sur coarctation aortique, quelques jours après traitement chirurgical, et intéressant seulement le territoire situé au-dessous de l'anastomose (LOBER et LILLEHEI), périartérites noueuses développées sur complexe d'Eisenmenger et localisées à la petite circulation (OLD et RUSSEL, KIPKIE et JOHNSON).

Les expérimentations animales semblèrent confirmer ces données : CHILD (1938), WILSON et BYROM (1939) obtiennent des angio-nécroses artérielles rappelant la périartérite noueuse par compression des artères rénales chez le chien et le rat.

Mais c'est surtout SMITH, ZEEK et Mac GUIRE qui étudièrent ces faits de façon très poussée. En 1944, ils obtiennent, par hypertension artérielle chez le rat, quelle que soit la méthode employée pour la créer, des artério-nécroses diffuses dans la proportion de 40 à 75 % des cas. Cette proportion atteint même 95 % chez le jeune rat.

Mais, reprenant leurs expériences en 1947, pour éliminer le rôle d'une surinfection (streptococcique en particulier), ils atténuent notablement ces données.

Sur 29 rats, dont un rein est enveloppé de

soie, avec ou sans streptocoques, ils n'obtiennent que 4 cas d'angio-nécrose, alors que des lésions apparaissent chez 7 rats sur 12 si l'autre rein a été enlevé.

En 1954, RACE et PESCHEL reprennent une expérimentation du même type chez 80 rats. Un rein est enlevé, l'autre est encapsulé. L'angio-nécrose ne survient que dans 31,2 % des cas.

De ces angio-nécroses d'origine hypertensive, il faut rapprocher :

- les angio-nécroses par hypernatrémie (TOUSSAINT, WOLTER et SIBILLE, 1953),

- et celles obtenues par administration de désoxycorticostérone (SELYE et PINTZ, 1943 - MASSON, 1950), qui ont donné lieu à une théorie hormonale de la maladie actuellement périmée, l'activité de la cortisone et de ses dérivés paraissant liée à une action anti-inflammatoire non spécifique.

Comment doit-on interpréter toutes ces données ?

Bien que certains auteurs n'hésitent pas à intégrer ces angio-nécroses d'origine hypertensive dans le cadre de la périartérite noueuse, nous pensons, au contraire, qu'elles doivent en être formellement écartées. En effet, dans la plupart de ces cas expérimentaux, tout comme dans la néphro-angio-sclérose maligne, il s'agit plus de nécrose vasculaire que d'angéite inflammatoire. Dans certains cas, en effet, l'angio-nécrose ne s'accompagne pratiquement pas de réaction inflammatoire, tout au moins de façon précoce. Enfin, l'image de leucocytoclasie, que nous considérons comme constante au stade initial de la maladie, n'est jamais reproduite.

L'étude d'un cas privilégié va nous permet-

tre de mieux comprendre les faits. Les angio-nécroses de la petite circulation, telles qu'on peut les observer, par exemple au cours du complexe d'Eisenmenger, ne s'accompagnent habituellement pas d'infiltrats inflammatoires. La nécrose vasculaire paraît liée à une anoxie locale. L'hypertension pulmonaire renverse le shunt petite circulation - grande circulation lorsqu'elle devient supérieure ou égale à la pression aortique, et de ce fait les vasa-vasorum de vaisseaux pulmonaires ne débitent plus qu'un sang veineux très hypo-oxygéné (HEATH et WHITAKER). Nous sommes donc bien loin de la périartérite noueuse. Les angio-nécroses de la grande circulation, satellites des modifications circulatoires de l'hypertension, si elles ne sont pas encore très clairement expliquées, pourraient néanmoins être revues à la lumière de ces données, car les modifications anatomiques les plus précoces siègent également dans l'adventice (ZEEK).

De toutes façons, l'hypertension artérielle ne peut jouer qu'un rôle accessoire dans le déterminisme de la maladie de Kussmaul, car elle est inconstante, souvent secondaire, et laisse inexpliquée la majorité des faits. Peut-être, néanmoins, joue-t-elle, dans certains cas, un rôle adjuvant ; mais le système vasculaire de l'homme paraît pourtant beaucoup moins sensible à ce type d'agression que celui des animaux de laboratoire, le rat tout particulièrement.

o
o o

La théorie allergique reste donc la plus probable. Nous avons dit que, sous l'angle de ses manifestations cutanées, la maladie semblait réaliser une synthèse des différentes modalités anatomo-cliniques de l'angio-agression allergique. Bien d'autres arguments peuvent être avancés.

L'un des principaux est constitué par le terrain sur lequel évolue très souvent l'affection.

C'est en 1936 que COHEN, KLINGE et YOUNG rapportèrent l'observation d'un malade atteint de périartérite noueuse dont l'évolution paraissait liée à celle d'un asthme sévère. Depuis, les cas se sont multipliés.

En 1945, WILSON et ALEXANDER dénonçaient cette association dans 54 cas sur 300 observations, soit une fréquence de 18 %. Plus récemment, PASSELEQ avance le chiffre de 13 % (sur 337 observations).

En fait, si l'on ajoute à l'asthme les autres stigmates du terrain allergique, ce pourcentage peut atteindre 25 %. Dans la règle, l'asthme précède l'apparition de la maladie vasculaire. Mais cette précession est habituellement courte, de l'ordre de quelques mois. Fait curieux, si l'asthme banal survient dans 70 % des cas avant l'âge de 21 ans, celui qui accompagne la maladie de Kussmaul se caractérise par un début tardif (11 % seulement avant 21 ans). Il s'agit presque toujours d'un asthme grave, à dyspnée continue, sujet à de fréquents et violents états de mal pendant lesquels se développent parfois des infiltrats pulmonaires de type loëfflerien, qu'accompagne non exceptionnellement une pleurésie à éosinophiles (TURIAF). De plus, cet asthme reconnaît rarement un allergène extrinsèque (aliments, poussières).

Ces périartérites noueuses de l'asthmatique s'accompagnent, en règle, d'une éosinophilie importante, parfois considérable (80 %). L'éosinophilie paraît d'ailleurs beaucoup plus rare en dehors de ce terrain. WILSON et ALEXANDER avancent les chiffres suivants : sur 54 cas de périartérite noueuse de l'asthmatique, 44 ont des éosinophiles dépassant 11 %. Sur 151 cas chez des sujets non asthmatiques, 9 seulement ont une

éosinophilie sanguine.

PASSELEQ, qui a repris cette étude, donne les pourcentages suivants : éosinophilie dans la périartérite noueuse : 86 cas sur 337, soit 25 % des cas. Dans ces 86 cas, l'asthme était présent 45 fois.

Certains auteurs, à la suite de CHURG et STRAUSS, ont voulu voir, dans ces maladies de Kussmaul des grands allergiques, une entité nosologique spéciale, un peu différente de la périartérite noueuse classique.

C'est entre 1949 et 1951 qu'une série d'observations fut réunie par ces deux auteurs et publiée sous le terme de "granulomatose allergique".

Sur une série de 12 malades, particulièrement étudiés sous l'angle dermatologique, 11 fois il s'agissait d'asthme et une fois d'une grande urticaire. L'âge des malades variait de 8 à 58 ans.

Sur le plan clinique, les signes cutanés seraient très fréquents. Il peut s'agir :

- de lésions érythémato-papuleuses, rappelant l'érythème polymorphe ;
- de macules purpuriques manifestant volontiers un caractère ortié ou nécrotique ;
- de nodules dermiques et hypodermiques.

La maladie procède par poussées et les nodules sont les éléments les plus stables. La localisation élective est la face d'extension des membres, mais les nodules affectionnent les extrémités. A ces manifestations cutanées, s'associent :

- des poussées fébriles avec hyperleucocytose et éosinophilie importante ;
- des déterminations viscérales polymorphes, cardiaques, gastro-intestinales, rénales et nerveuses.

Souvent enfin, coexistent des infiltrats pulmonaires labiles de type loëfflerien.

La maladie revêt une marche subaiguë ou chronique, avec poussées entrecoupées de rémissions s'étendant sur plusieurs mois (de 3 mois à 5 ans). Le pronostic en est sévère : sur 12 malades, 7 sont décédés et 2 sont en très mauvais état général lors de la publication.

HISTOLOGIQUEMENT, les lésions cutanées fluxionnaires montrent des images d'angéite avec infiltrat granulomateux et caryoclasie, mais n'allant pas jusqu'à l'angio-nécrose. Par contre, les lésions viscérales reproduisent, dans la règle, un aspect d'angéite nécrosante. Le fait le plus important est constitué par l'existence, en dehors de ces lésions vasculaires, de granulomes extravasculaires, en particulier dans le poumon et la peau (lésions nodulaires). Ces lésions, qui rappellent les nodosités rhumatismales, sont constituées par des plages de nécrose fibrinoïde entourées d'histiocytes et de cellules géantes à corps étrangers, disposées radiairement et noyées dans un granulome inflammatoire diffus, riche en éosinophiles. Ces images donnent une individualité histologique certaine à la granulomatose allergique, car elles ne sont pas observées dans les formes banales de la périartérite noueuse.

Nous avons eu l'occasion d'observer un cas, qui paraît s'intégrer dans ce groupe de faits. L'observation en est rapportée à la fin de ce travail (Obs. N° 11). En voici les grandes lignes :

Il s'agit d'un asthmatique de 33 ans, qui présente brusquement :

- une pyrexie pseudo-palustre,
- une multinévrite sensitivo-motrice frappant médian, cubital et sciatique poplité externe,
- des douleurs abdominales,

- et des nodules dermo-hypodermiques de la face et des membres inférieurs.

L'affection évolue par poussées, parallèlement à l'asthme, et est sensible à la corticothérapie. L'éosinophilie sanguine est à 18 %.

La biopsie d'un nodule du front ne montre pas d'angéite nécrosante, mais un granulome extravasculaire pseudo-rhumatismal.

Depuis deux ans, la maladie poursuit son évolution, avec flexion progressive de l'état général.

Le syndrome nous paraît donc bien correspondre à une authentique périartérite noueuse, les lésions granulomateuses extra-vasculaires étant propres au terrain, car elles sont connues dans l'asthme grave non compliqué de maladie de Kussmaul.

Le second grand argument en faveur de la nature allergique de la périartérite noueuse est constitué par l'existence d'observations privilégiées, dans lesquelles une agression médicamenteuse a paru déclencher la maladie.

Ces observations sont rares et nous avons déjà cité les principales. Il en est d'autres, plus critiquables. Dans l'un de nos cas, par exemple (Obs. N° 9), le rôle de la pénicilline peut être discuté, mais il est difficile de l'affirmer.

Si tous les auteurs s'accordent sur l'existence de tels faits et sur leur identité avec des constatations expérimentales de RICH et GREGORY, certains d'entre eux nient l'analogie avec la maladie de Kussmaul et groupent ces observations, à la suite de ZEEK, sous le vocable "angéite d'hypersensibilité".

Sur le plan clinique, ce syndrome leur pa-

raît différent de la périartérite noueuse authentique par :

- son évolution aiguë d'une seule tenue,
- l'absence habituelle de troubles neurologiques.

Sur le plan anatomique, l'opposition porterait sur :

- le caractère plus diffus des lésions vasculaires atteignant le poumon et la rate, organes qui sont habituellement respectés par la maladie de Kussmaul ;

- la constance de l'atteinte veineuse et du processus d'angéite distale ;

- enfin, le fait que toutes les lésions sont au même stade évolutif et n'ont pas le polymorphisme habituel de celles de la périartérite noueuse.

Aucun de ces critères n'est suffisant pour séparer de telles formes de la maladie de Kussmaul. Les angéites dites d'hypersensibilité nous paraissent simplement correspondre à des formes aiguës de la maladie, dont l'évolution se fait en une seule flambée et trop rapidement pour que se manifestent les troubles neurologiques. Du reste, ceux-ci ont pu néanmoins être constatés dans certains cas, tel celui de BOULIN et collaborateurs, en rapport avec une sensibilisation à l'insuline. D'ailleurs, ZEEK, promoteur de cette classification nouvelle des angéites nécrosantes, devait implicitement avouer, par la suite, son échec : ne signalait-il pas, en effet, deux observations où les deux processus, périartérite noueuse vraie et angéite d'hypersensibilité, se trouvaient associés ?

De plus, dans 15 autres cas, tenus pour typiques de la maladie de Kussmaul, l'apparition tardive d'une urticaire ou d'une éosinophilie ne lui faisait-elle pas envisager une très hypothé-

tique sensibilisation secondaire vis-à-vis des substances libérées par les foyers d'angio-nécrose ?

L'incohérence éclate ici entre les lignes et on reste confondu par le fait que plusieurs auteurs français et étrangers acceptèrent sans critique cette pseudo-classification.

EN CONCLUSION : L'hypothèse allergique reste, dans l'état actuel des choses, la seule valable pour expliquer les faits dans leurs grandes lignes. Les arguments cliniques : terrain, agression toxique, gardent toute leur valeur, et nous verrons, dans un instant, que la maladie peut être, en effet, reproduite expérimentalement par sensibilisation. Accepter cette pathogénie, c'est envisager implicitement une conception syndromatique. Celle-ci, d'ailleurs, ne s'impose-t-elle pas involontairement à l'esprit, alors même que l'on insiste sur le caractère si protéiforme de la maladie ? Elle semble, de fait, tacitement admise par la majorité des auteurs. Il n'en reste pas moins que, dans la plupart des cas, les allergènes nous échappent complètement. C'est probablement vers des conflits infectieux, souvent infra-cliniques, qu'il faut s'orienter, car l'exemple du purpura rhumatoïde et de ses rapports avec les infections streptococciques doit nous mettre en éveil. Mais, même en admettant ce problème de l'allergène résolu, deux faits resteraient à expliquer :

1- Pourquoi une angio-agression allergique prend-elle occasionnellement un caractère systémique et une évolution maligne ? Incriminer le terrain, c'est peut-être céder à la facilité.

2- Pourquoi, dans certains cas, la maladie poursuit-elle son évolution inexorable, alors même que l'allergène responsable paraît avoir été supprimé ? C'est peut-être ici que l'hypothèse d'un mécanisme d'auto-entretien serait fructueuse.

ETUDE NOSOLOGIQUE

I/- C'est certainement avec le syndrome de Wegener que la maladie de Kussmaul présente ses rapports les plus étroits.

En 1931, KLINGER rapportait deux cas de pneumopathie nécrosante ayant évolué vers l'insuffisance rénale.. A l'autopsie, des lésions vasculaires diffuses du type de la périartérite noueuse furent découvertes. En 1936, WEGENER publiait trois nouveaux cas et isolait les différents éléments du syndrome anatomo-clinique qui devait porter son nom.

Depuis, les cas se sont multipliés. En 1954, FAHEY et ses collaborateurs pouvaient en colliger 22 et en ajoutaient 7 personnels.

Deux ans plus tard; CHATILLON, RUTISHAUSER et MORARD publiaient 3 nouveaux cas. En France, une observation a été rapportée par SIGUIER, et très récemment une seconde par AUBIN, DUPERRAT et DEBAIN.

Sur le plan clinique :

La maladie frappe indifféremment les deux sexes et prédomine chez les sujets de 40 à 60 ans. Presque toujours, elle débute par une sup-puration rhino-pharyngée sévère.:

- La fréquence des épistaxis,
- La tendance destructrice (ulcérations,

lyse ostéo-cartilagineuse, fistules palatines),

- L'extension à la cavité buccale, voire même à l'orbite, au pharynx et au larynx,

- La résistance à toute thérapeutique,

sont des traits soulignés par tous les auteurs.

Par contre :

- l'examen bactériologique reste négatif ou ne montre qu'une flore banale de surinfection,

- et les complications auditives sont rares.

Les clichés du thorax montrent constamment une participation importante du parenchyme pulmonaire :

- soit sous la forme d'infiltrats diffus parfois segmentaires,

- soit sous la forme d'images macro-nodulaires.

La topographie de ces lésions est extrêmement variable.

Parallèlement, l'état général s'altère (amaigrissement, asthénie). L'anémie, l'hyperleucocytose, l'accélération de la V.S. sont habituelles. L'électrophorèse montre une hyperglobulinémie prédominant sur la fraction gamma.

Plus ou moins rapidement, la fièvre s'allume et des signes d'atteinte vasculaire diffuse font leur apparition. Il s'agit, suivant les cas :

- d'arthrites fluxionnaires,

- de névrite ou de polymyosite,

- de troubles cardio-vasculaires,

- de douleurs abdominales,

- ou même d'éruptions cutanées : érythème

polymorphe, purpura.

Mais le terme inexorable de la maladie est

constitué par la survenue d'une glomérulo-néphrite sévère entraînant rapidement la mort. Elle est annoncée par une albuminurie avec cylindrurie et hématurie microscopique. L'évolution vers l'azotémie se fait parfois sur le mode subgu. Les oedèmes et l'hypertension artérielle sont, par contre, très inconstants.

En dehors de cet aspect type à précession rhino-pharyngée, d'autres aspects doivent être signalés : formes pulmonaires sans phénomènes suppuratifs des voies aériennes supérieures, de la toux, des hémoptysies faisant découvrir une image pulmonaire qui fera discuter une tuberculose ou un cancer bronchique. Une forme médiastinale a été signalée. Certaines formes se présentent, enfin, avec un minimum de signes respiratoires. Par contre, l'état général est sévèrement atteint, avec vascularite diffuse. Ces formes se rapprochent donc de la périartérite noueuse vraie.

L'évolution est toujours fatale dans un délai de 6 à 8 mois. Aucune thérapeutique ne peut l'enrayer. La corticothérapie, en particulier, paraît dépourvue de toute activité.

Sur le plan anatomo-pathologique, la maladie associe :

- des granulomes nécrotiques extravasculaires, et
- des angéites nécrosantes disséminées.

Les lésions granulomateuses frappent surtout les voies aériennes supérieures et le poumon. Il s'agit de granulomes inflammatoires riches en polynucléaires, sans grande éosinophilie, mais avec de nombreuses cellules géantes centrées par des foyers de nécrose massive de type fibrinoïde. Ces lésions sont envahissantes et destructrices. Dans le poumon, elles forment parfois des nodules bien limités, de 0,5 à 5 cm

de diamètre, à centre mou et friable. Dans les bronches, elles peuvent entraîner des foyers d'atélectasie.

Les angéites nécrosantes, qui rappellent en tous points la maladie de Kussmaul, peuvent être objectivées dans le poumon, la rate, le coeur, les muscles, le tube digestif, les surrénales, les testicules et les poumons. Elles s'intriquent souvent avec des microgranulomes. Par thrombose, elles entraînent des infarctus. Les veines participent souvent au processus. Les lésions rénales reproduisent un aspect typique de glomérulite focale thrombosante et nécrosante, souvent très étendue (70 % des glomérules). Ces images s'associent à des lésions d'angéite nécrosante des vaisseaux interlobulaires et à des granulomes ^{focaux} interstitiels souvent périglomérulaires.

En conclusion : Bien que la maladie présente des analogies évidentes avec la péri-artérite noueuse, au point que certains auteurs la considèrent comme une maladie de Kussmaul à forme respiratoire et rénale (WEGENER, AHLSTROM et coll.); elle en diffère par : les granulomes extravasculaires, l'importance et la précession de l'atteinte respiratoire.

Elle s'apparenterait donc plus volontiers à la granulomatose allergique de CHURG et STRAUSS ; mais plusieurs éléments s'opposent à toute assimilation.

Dans cette dernière, en effet, les lésions granulomateuses n'ont pas de caractère envahissant, l'atteinte rénale n'est pas constante, il y a une éosinophilie importante, et la maladie s'observe toujours chez de grands allergiques. Ces deux derniers critères ne font pas partie du syndrome de Wegener. Néanmoins, toutes ces affections sont extrêmement voisines et la plupart des auteurs rappellent que granulomes extravasculaires, angéites nécrosantes et glomérulo-

néphrites focales traduisent toutes trois un état d'hypersensibilité et peuvent être reproduites expérimentalement par ce mécanisme.

2/- Le problème des rapports de la maladie avec les autres entités du groupe des collagénoses est également très important.

On sait, en effet, qu'en dehors de la péri-artérite noueuse, toutes les grandes collagénoses peuvent réaliser, à titre occasionnel, des lésions d'angio-nécrose. De tels aspects ont même pu être caractérisés dans le revêtement à différentes reprises. Ces altérations vasculaires posent le problème des frontières de la maladie de Kussmaul.

Dans le lupus érythémateux systémique, en dehors des lésions classiques des artérioles centro-corpusculaires de la rate, des images de vascularite ont été maintes fois rapportées. Elles sont, dans la majorité des cas, le fait de vaisseaux isolés et s'observent surtout au niveau des grands viscères (KLEMPERER, JARCHO et MALLORY). Néanmoins, elles ont été constatées dans le derme (STOUGHTON et WELLS). Certains aspects cliniques particuliers de l'éruption lupique suggèrent, en effet, un tel mécanisme :

- macules purpuriques,
- white centred petechies,
- foyers de nécrose,
- nodules dermiques (MILNER, COSTE).

D'après KLEMPERER, POLLAK et BAEHR, les vascularites lupiques frappent essentiellement les artérioles et sont caractérisées, le plus souvent, par une nécrose fibrinoïde de l'intima à laquelle s'associe rapidement une prolifération fibroblastique tendant à occlure la lumière. La thrombose serait néanmoins rare, car l'endothélium reste longtemps intact. Un tel aspect diffère donc notablement des lésions de la maladie de Kussmaul, et s'intègre dans le cadre des

endovascularites proliférantes à forme fibrinoïde.

Néanmoins, dans certains cas, les lésions fibrinoïdes gagnent la média, détruisant la limitante élastique et dissociant les fibres musculaires. Parfois même, elles gagnent l'adventice. L'image est alors très voisine de celle de la périartérite noueuse, car des anévrismes miliaires ont même pu être constatés. Un fait important s'oppose pourtant à toute assimilation : c'est l'absence, ou tout au moins la grande pauvreté en polynucléaires, de la vascularite lupique à son stade initial.

Les deux processus paraissent donc différents. Au reste, ces lésions d'angéite nécrosante ne sont pas les seules réalisées par l'angio-agression lupique, car des aspects rappelant la maladie de Moschowitz avec thrombi hyalins ont été rapportés (BARONDESS, BEIGELMAN; GITLOW et GOLDMARK ; SYMMERS et BARROWCLIFT). Elles s'écartent très notablement du cadre nosologique de la maladie de Kussmaul, car le processus inflammatoire fait ici défaut.

Dans les dermato-myosites, des lésions vasculaires sont également connues depuis longtemps. Elles seraient d'une relative fréquence dans le parenchyme musculaire. Certains auteurs les décrivent comme très analogues aux lésions de périartérite noueuse (PETGES et CLEJAT ; GUY ; GRAUER et JACOB). FAVRE et DECHAUME ont même voulu voir dans la maladie une forme particulière de maladie de Kussmaul. En fait, elle s'écarte très souvent de ce type, car la réaction de périartérite fait presque toujours défaut. De plus, la richesse en polynucléaires et la cytoclasie du stade initial sont absentes dans la règle. L'aspect habituel est représenté par un épaississement fibrinoïde de l'intima avec une lumière rétrécie, parfois thrombosée, sans participation de la média (PAGEL, WOOLF et ASHN). Des lésions voisines de la maladie de

Moschowitz ont été également rapportées (WEDGE-WOOD ; COOK et COHEN). Ces vascularites des dermato-myosites ont été retrouvées dans les viscères, en particulier dans le rein (TALBOTT). Au niveau du derme, par contre, elles semblent tout à fait exceptionnelles. Elles ont été néanmoins signalées par quelques auteurs (AUDEOUD et PAGEL). Certains aspects cliniques inhabituels de l'éruption (nécrose, pétéchies) devraient peut-être les faire rechercher plus souvent. Il n'en reste pas moins qu'elles sont différentes de celles de la maladie de Kussmaul.

Dans les sclérodermies, en dehors des lésions angio-dystrophiques satellites du processus sclérogène, des lésions vasculaires primitives ont été également signalées. Ces lésions seraient de type fibrinoïde avec infiltrats inflammatoires et prolifération de l'intima. Elles porteraient sur les petits vaisseaux et simuleraient, là encore, la périartérite noueuse (MASUGI et YA SHU). En fait, LEWIS, qui a repris cette étude, a montré que la réaction inflammatoire faisait souvent défaut et que ces lésions s'apparentaient surtout morphologiquement à celles de l'hypertension maligne (aspect d'angio-nécrose hyaline presque pure).

Dans le rhumatisme articulaire aigu, l'existence de lésions vasculaires ayant tous les attributs histologiques des angio-nécroses allergiques a été maintes fois signalée. Ces lésions, très inconstantes, prédominent habituellement sur le myocarde.

A notre avis, deux ordres de faits peuvent être distingués :

1- Il est des cas où ces lésions sont manifestement contingentes, dans un tableau anatomo-clinique complet de maladie de Bouillaud. Elles peuvent être interprétées à la lumière des faits rapportés dans le chapitre précédent, concernant

les éruptions érythémato-nodulaires accompagnant parfois la crise rhumatismale. L'agression streptococcique a déclenché, en même temps que le rhumatisme articulaire aigu, une angio-agression allergique - épiphénomène.

Le cas très particulier réalisé par l'observation de EASON et CARPENTER, qui fait mention de lésions de périartérite noueuse chez un sujet décédé de maladie de Bouillaud, plaide nettement dans ce sens. Ces lésions contingentes paraissent ici liées à une agression allergique déclenchée par le sérum anti-streptococcique.

2- Il est d'autres cas, beaucoup plus rares, où cette angio-agression, loin d'être un épiphénomène, prend un caractère systémique et devient prédominante. L'observation rapportée par GIRAUD et collaborateurs est un bon exemple de cette association maladie de Kussmaul et maladie de Bouillaud.

Dans ce dernier cas, les lésions rhumatismales doivent être distinguées des lésions de la granulomatoase allergique de Churg et Strauss, ce qui est souvent difficile. Le terrain allergique permet néanmoins la discrimination. L'observation VI de ROSE, LITTMANN et HOUGHTON en est un bon exemple, car le sujet était un asthmatique.

Dans la polyarthrite chronique évolutive, plusieurs faits méritent également d'être distingués.

1- Dans les P.C.E. les plus banales, et a fortiori dans les polyarthrites graves et les polyarthrites lupiques, l'examen histologique peut mettre en évidence, assez fréquemment, des lésions vasculaires dans le coeur, les muscles, les synoviales et les nerfs. Ces altérations, qui vont parfois jusqu'à l'angio-nécrose, sont néanmoins très différentes de celles de la périartérite noueuse. Certaines s'apparentent aux

lésions que nous avons décrites dans le lupus érythémateux systémique, d'autres aux dystrophies post-inflammatoires (MORISSON, CALTOGIO et BAUER; CRUISKSHANCK).

2- Dans d'autres cas, beaucoup plus rares, les lésions vasculaires ont tous les caractères de celles de la maladie de Kussmaul. Des atteintes neurologiques et des signes cutanés (purpura, nécrose, gangrènes distales) ont été signalés (WINDBERGER), à côté d'autres signes viscéraux. Nous rapportons plus loin une observation qui s'intègre dans ce groupe de faits (Obs. N° 9). Le problème des rapports de la P.C.E. et de la P.A.N. se trouve donc posé. Deux hypothèses sont permises :

1)- Un syndrome rhumatismal simulant la P.C.E. peut-il marquer le début d'une maladie de Kussmaul et rester isolé pendant un temps plus ou moins long ?

2)- Une authentique P.C.E. est-elle susceptible de se transformer en maladie de Kussmaul ?

Les deux hypothèses nous paraissent également valables. Notre observation N° 10 paraît militer en faveur de la première et notre observation N° 9 en faveur de la seconde, car une première biopsie du coude gauche avait été pratiquée un an environ avant le décès ; elle ne montrait pas d'angéite nécrosante, alors que celle pratiquée sur le même coude, lors de l'autopsie, nous montrait des lésions vasculaires typiques à tous les stades. Dans la genèse de ces transformations, on a incriminé la corticothérapie et surtout le sevrage brutal. Les agressions thérapeutiques, créatrices de sensibilisation, nous paraissent jouer également un grand rôle (OR - Ball, cas 2- Pénicilline - Obs. personnelle N° 9). Il est d'ailleurs possible que l'aplasie surrénale intervienne en rendant ces sujets encore plus sensibles aux mécanismes allergiques.

En conclusion : Les lésions vasculaires observées au cours des collagénoses peuvent être ramenées à trois grands types :

1- Dystrophies vasculaires satellites d'un processus scléro-inflammatoire.

2- Angéites vraies par altération fibrinoïde du mésenchyme vasculaire, épiphénomène dans un tableau d'atteinte diffuse du tissu collagène.

La lésion est le plus souvent localisée à l'intima. Parfois pourtant, il s'agit d'une angéite nécrosante, mais le granulome périvasculaire, riche en polynucléaires pycnotiques, fait toujours défaut.

3- Angéites nécrosantes de type allergique à forme localisée ou systémique.

Tout se passe alors comme s'il s'agissait d'une maladie surajoutée, et une intolérance médicamenteuse peut être incriminée ou suspectée dans certains cas. Ces faits doivent nous rendre circonspects dans l'emploi de l'ACTH, source fréquente de sensibilisation pour le traitement de ce groupe d'affections. (Ceci tant que les produits du commerce n'auront pas été améliorés).

3/- D'autres affections vasculaires de nosologie relativement voisine doivent être également discutées dans leurs rapports avec la maladie de Kussmaul. Ceux-ci pourtant sont plus lointains.

La maladie de Moschowitz (purpura thrombocytopénique thrombotique) est caractérisée cliniquement par :

- de la fièvre,
- un purpura thrombopénique,
- une anémie hémolytique,
- des troubles neurologiques, auxquels

peuvent se joindre d'autres déterminations, en particulier cardio-rénales. L'évolution est rapidement mortelle.

Anatomiquement, il s'agit d'une maladie vasculaire diffuse. Les lésions, qui prédominent sur la jonction artériolo-capillaire, sont caractérisées par des thrombi hyalins. Ces thrombi, dont la nature a été longtemps discutée, sont secondaires à une lésion primitivement murale. Le stade pré-thrombotique (GORE) est caractérisé par l'accumulation d'une substance acidophile sous l'endothélium qui est soulevé peu à peu. L'érosion de ce dernier entraîne la formation d'un thrombus plaquettaire, mais son aspect hyalin est dû à la matrice acidophile qui fait protrusion dans la lumière. Assez souvent, les lésions pariétales débordent l'intima. La substance acidophile rompt la limitante élastique, pénétrant la média, parfois même l'adventice. De petits anévrismes peuvent en être la résultante (ORBISON), mais il n'y a jamais d'infiltrats inflammatoires. Bien que SYLMERS et GILLETT aient publié un cas associant ces lésions à celles de la périartérite noueuse, ces deux processus nous paraissent radicalement différents et ne peuvent pas être confondus.

La maladie de Horton ou artérite temporale se distingue également de la périartérite noueuse par de nombreux points. Malgré le caractère habituellement diffus de la maladie vasculaire, la possibilité d'accidents oculaires, cérébraux, voire même cardiaques, l'évolution subaiguë et l'atteinte souvent importante de l'état général de nombreux éléments s'opposent à tout rapprochement, en particulier :

- le terrain (sujets de plus de 60 ans),
- l'atteinte élective des artères céphaliques,
- et surtout le pronostic habituellement favorable.

Sur le plan histologique, d'ailleurs, les deux affections sont très différentes :

Les lésions initiales de la maladie de Horton débutent dans l'adventice par un infiltrat des cellules rondes et une atteinte des vasa vasorum entraînant une nécrose de la média sans réaction inflammatoire.

Tout peut en rester là et la cicatrisation se produire ; mais le plus souvent, le processus inflammatoire s'étend à la média, provoquant une réaction giganto-cellulaire très caractéristique de la maladie. La limitante élastique interne se fragmente et envahit la face profonde de l'intima par couches concentriques. Le granulome intramural est fragmenté en îlots par cette prolifération élastique très particulière. Si la lumière est notablement réduite, la thrombose reste rare et il n'y a pas d'anévrisme miliaire.

Les analogies microscopiques avec la périartérite noueuse ne sont donc que grossières.

Les lésions vasculaires de l'hypertension maligne sont caractérisées, nous l'avons déjà vu, par des angio-nécroses hyalines souvent pures, sans réaction inflammatoire, ou seulement très discrète, donc très éloignées des lésions de la maladie de Kussmaul. En dépit de certaines observations suggestives, la théorie hypertensive de la périartérite noueuse ne nous semble guère satisfaisante, ainsi que nous l'avons dit plus haut. Néanmoins, dans certains cas, il n'est pas interdit de penser que l'hypertension engendrée par les lésions rénales de la maladie peut prendre le type malin et déterminer des lésions vasculaires propres à ce dernier type. C'est pourquoi les autopsies montrent parfois des lésions vasculaires de caractère panaché.

La pan-angéite diffuse nécrosante de LIAN et SIGUIER (1953) est également très différente

de la maladie de Kussmaul ; les lésions, surtout veineuses, prédominant sur l'intima avec importance considérable des phénomènes de thrombose.

Il en est de même pour le groupe des endartériolites proliférantes à forme fibrinoïde, dont la maladie de Léo Buerger et la papulose atrophiante maligne de Degos constituent deux types anatomo-cliniques.

SYNTHÈSE ET CONCLUSION

Les trois groupes anatomo-cliniques que nous venons de passer en revue répondent donc tous à la définition histologique énoncée dans notre introduction.

L'origine allergique de ces affections est, nous venons de le voir, établie, en clinique, avec une certitude variable. Elle est admise par tous les auteurs pour le syndrome de Gougerot, et ses variantes, bien qu'il soit difficile d'en faire rigoureusement la preuve dans certains cas particuliers. Elle est encore discutée par certains pour les vascularites nodulaires, quoique de sérieux arguments aient été récemment apportés et que cette hypothèse ait été accueillie très favorablement au dernier congrès de Stockholm. Elle reste surtout très controversée dans le cadre de la périartérite noueuse. Nous avons pourtant vu que, sous l'angle dermatologique, cette affection réalisait une véritable synthèse des différentes modalités anatomo-cliniques de l'allergie vasculaire.

Ces trois aspects résument-ils les modalités cliniques de l'angio-nécrose allergique ?

Il n'en est rien car, en dehors de ces formes bien classées, il est dans la littérature un certain nombre d'observations qui, bien que satisfaisant à notre critère histologique, ne peuvent être intégrées dans aucun de ces cadres. La plupart de ces observations sont groupées sous le terme de périartérite noueuse à forme cutanée pure ; mais d'autres auteurs, considérant que le vocable "périartérite noueuse" sous-entend dissémination systémique et pronostic péjoratif, ont préféré le terme d'artériolite allergique. Cer-

taines de ces observations font état de lésions principalement dermiques : soit ulcéreuses pures (HABER et WILSON), soit papulo-nécrotiques "acnéiformes" (MIESCHER); d'autres, d'éruptions nodulaires dermo-hypodermiques, comparables aux vascularites nodulaires de Montgomery dont elles se distinguent par leur siège et le terrain. Assez souvent, elles s'associent à un livedo réticulaire (SLINGER et STARK ; LYELL et CHURCH ; CAROL et PRAKKEN). Presque toujours, ces lésions évoluent par poussées fluxionnaires régressives qui font suite à une agression infectieuse souvent streptococcique (angine, sinusite). Elles s'accompagnent de fièvre et d'arthralgies, mais jamais d'altérations viscérales graves. Ces formes non systémiques qui, par leurs caractères cliniques, peuvent en imposer pour une périartérite vraie à manifestations cutanées prédominantes, doivent en être distinguées, car leur pronostic reste généralement favorable. L'aspect histologique est pourtant rigoureusement semblable, d'où la confusion fréquente. Ces formes constituent donc des transitions entre les trois formes types. Nous rapportons plus loin (Obs. N°12) un exemple de ces formes transitionnelles.

Au reste, dans toutes ces affections,
l'angio-agression va-t-elle toujours jusqu'à
l'angio-nécrose ?

Nous avons vu que non. Dans le trisymptôme de Gougerot, les macules purpuriques et les coar-des ne montrent habituellement que des lésions vasculaires plus liminaires, ne dépassant pas le stade de turgescence fibrinoïde, voire même sans fibrinoïde. Dans les vascularites nodulaires, on peut voir, à côté d'authentiques angio-nécroses, des altérations vasculaires plus minimales avec oedème pariétal, turgescence endothéliale et infiltrat périvasculaire. Dans la périartérite noueuse enfin, nous avons vu que des lésions vasculaires mineures non spécifiques coexistent avec des lésions caractéristiques.

L'étude des rapports nosologiques nous a montré, par ailleurs, que chacune de ces formes s'intégrait dans une vaste gamme de faits anatomocliniques.

Le syndrome de Gougerot n'est qu'un aspect des angio-agressions allergiques à systématisation dermique. L'érythème polymorphe et le purpura rhumatoïde en constituent deux autres, de caractères plus mineurs (angéite simple avec ou sans érythrodiapédèse); l'érythema elevatum diutinum, une dernière, singularisée par le remaniement hyalin de la nécrose vasculaire.

Histologiquement, les vascularites nodulaires ne sont que l'aspect majeur des érythèmes noueux, et cliniquement de nombreux liens les réunissent.

La maladie de Kussmaul, enfin, entretient d'étroits rapports avec certaines variétés d'angio-agressions allergiques à tendance systémique. Le syndrome de Schönlein-Henoch en est un bon exemple. Le fait avait déjà été remarqué par OSLER au début du siècle. L'angio-nécrose n'est donc qu'un cas particulier de l'angéite allergique, caractérisant un état irréversible, et de notre formule histologique seules la richesse en polynucléaires et la leucocytoclasie (réaction puriforme aseptique) sont réellement spécifiques de cette étiologie.

L'étude des faits expérimentaux corrobore ces données.

L'injection de sérum de cheval sous la peau d'un lapin produit une tuméfaction pâle qui se résorbe en quelques heures.

Plusieurs injections répétées à six jours d'intervalle ont le même effet ; mais, à partir de la quatrième piqûre, la peau reste rose pendant

deux à trois jours. A partir de la cinquième injection, une induration nodulaire persiste 5 à 6 jours. A partir de la 7^{me}, apparaît une nécrose qui ne cicatrisera qu'en plusieurs semaines. Un tel état réceptif dure plusieurs mois.

Histologiquement (ROULET, DUPERRAT), la lésion déclenchée par cette dernière injection donne les aspects suivants : une heure après l'injection déchaînante, un important oedème avec tuméfaction fibrinoïde des fibres collagènes se produit au centre du foyer. La pression engendrée à ce niveau collabe les capillaires. Dans la région périfocale, se produit une stase veineuse et capillaire avec diapédèse leucocytaire intense. Ces leucocytes émigrés sont toujours en dégénérescence avec pycnose des noyaux. Vingt-quatre heures plus tard, le centre du foyer est nécrosé ; la tuméfaction des fibres conjonctives y est si marquée qu'on ne les reconnaît qu'avec peine. Les petits vaisseaux périfocaux sont en nécrose fibrinoïde et le siège d'une érythrodiapédèse intense. Si l'on fait la biopsie des éléments apparus au point des injections précédentes, on constate des lésions vasculaires plus minimes avec infiltrat périvasculaire à leucocytes polynucléaires plus ou moins pycnotiques, mais sans nécrose fibrinoïde.

Le phénomène d'Arthus reproduit donc, cliniquement et histologiquement, tous les aspects réalisés par le groupe pathologique allant de l'érythème à la nécrose en passant par l'infiltration nodulaire, et de l'angéite simple à l'angéite nécrosante. Le seul point commun à toutes ces lésions est la granulocytoclasie des neutrophiles dans l'infiltrat périvasculaire qui paraît le critère histologique le plus spécifique du phénomène.

Expériences de GERLACH :

Sur l'oreille d'un lapin dont les leucocytes polynucléaires ont été préalablement détruits

par le benzol, le phénomène d'Arthus suit son cours normal. Si l'on remplace le courant circulatoire sanguin par une perfusion de sérum physiologique, la réaction se produit encore. Les polynucléaires jouent un rôle secondaire et n'interviennent que pour limiter la nécrose.

Expériences de RICH et FOLLIS :

On sensibilise des lapins au sérum de cheval. Si l'on injecte une goutte de ce sérum dans la cornée (tissu avasculaire), l'opacité qui en résulte disparaît en quelques heures. Si on fait un examen histologique 24 à 48 h. plus tard, on ne trouve aucune lésion. Par contre, le limbe de la cornée, qui, lui, est vascularisé, présente des lésions importantes. Si, par un artifice, on suscite le développement d'une vascularisation dans la cornée (goutte à goutte d'un liquide irritant), celle-ci réagira, cette fois, par une nécrose à l'injection déchaînée.

Les vaisseaux jouent donc le rôle capital dans le phénomène d'Arthus et sont les porteurs probables de l'anticorps.

Des angio-nécroses allergiques à caractère disséminé peuvent être reproduites expérimentalement en administrant l'antigène par voie veineuse (RICH et GREGORY).

Ces expériences furent entreprises initialement, dans le but de corroborer les constatations cliniques faites par ces auteurs dans le cadre de la maladie de Kussmaul (rôle du sérum et des sulfamides). 14 lapins reçurent du sérum de cheval à fortes doses par voie veineuse. La sensibilisation fut vérifiée par test cutané au douzième jour. Une seconde injection eut lieu au dix-septième jour, suivie pour certains d'une troisième. 3 lapins moururent spontanément ; les autres furent sacrifiés au 26ème jour, à l'exception de 2, tués 8 jours plus tard, après une nouvelle injection. L'examen des viscères montra

des lésions diffuses d'angéite nécrosante à tous les stades. Par contre, le rôle des sulfamides étudié chez 5 animaux resta discutable. Cette expérimentation initiale fut, par la suite, sujette à de nombreuses critiques (SMITH, ZEEK). En réalité, la plupart des auteurs qui reprurent ces travaux confirmèrent, dans leurs grandes lignes, les conclusions de RICH et GREGORY. HOPPS et WISSLER, en 1946, trouvent bien, chez la plupart de leurs 16 lapins, des lésions d'angio-nécrose diffuse quoique prédominant sur le myocarde, fait déjà noté deux ans plus tôt par FOX et JONES. MORE et Mac LEAN enfin, qui pratiquèrent sur un lot de 77 lapins, avancent les chiffres suivants :

Les lésions vasculaires surviennent dans 60 % des cas, mais 16,6 % seulement après la première injection, 58 % après la seconde, et 73 % après la troisième et plus. Le rein et la rate seraient habituellement respectés.

Nous avons repris personnellement ces expériences sur 4 lapins, essentiellement dans un but iconographique. A l'exception de l'un d'eux, décédé de shock anaphylactique lors de la deuxième injection, les trois autres, qui furent sacrifiés après la quatrième, étaient porteurs de lésions d'angéite nécrosante diffuse à tous les stades, et sur les lésions récentes les phénomènes de cytoclasie étaient des plus nets.

Ces reproductions expérimentales constituent donc un dernier argument en faveur de l'identification de l'image histologique plus haut définie avec l'allergie vasculaire à forme nécrosante.

Dans toutes les affections qui réalisent cet aspect microscopique, le mécanisme mérite donc d'être discuté. S'il est possible, dans certains cas particuliers, d'en faire rigoureusement la

preuve, beaucoup plus souvent, malheureusement, celle-ci est très difficile à obtenir. Ce problème de l'identification de l'allergène, unique ou multiple, est pourtant le plus important sur le plan pratique. C'est en s'efforçant de le résoudre que l'on pourra faire disparaître les réticences que certains gardent vis-à-vis de la théorie allergique. La sensibilisation responsable semble souvent s'opérer vis-à-vis d'agents infectieux parfois fugaces ou latents. L'étude des allergies de ce type est, on le sait, particulièrement délicate en clinique. L'exemple de notre observation N° 1 (Allergides nodulaires par sensibilisation au pneumocoque) nous montre néanmoins que, dans certains cas, la désensibilisation spécifique peut être pleinement opérante.

Sur le plan thérapeutique, l'éradication d'un foyer infectieux ou une cure d'antibiotiques appropriés peuvent aussi rendre de grands services. Mais d'autres facteurs de sensibilisation peuvent également être en cause et nous avons évoqué, entre autres, le problème de l'allergie hormonale à propos des vascularites nodulaires. Des études complémentaires d'immuno-allergie apparaissent donc indispensables pour progresser sur ce plan.

La mise en jeu d'auto-anticorps anti-vaisseaux constitue une hypothèse de travail pleine d'intérêt (J. BERNARD, ISRAEL). Malheureusement, jusqu'ici les images histologiques fournies par les sérums expérimentaux ne reproduisent pas l'aspect caractéristique (turgescence endothéliale avec infiltrat lymphoplasmocytaire périvasculaire, piquée d'hématies extravasées).

L'avenir nous dira quelle est la part d'un tel mécanisme, spécialement dans la genèse des formes systémiques. Mais toujours est-il que, trop souvent, nous en sommes réduits à une thé-

rapeutique purement symptomatique.

La corticothérapie donne des résultats incontestables dans toutes ces formes d'angio-nécrose allergique. La cortisone et ses dérivés devront être préférés aux corticotrophines, sources fréquentes de sensibilisation, dangereuse chez de tels malades. Mais la nivaquine nous a paru donner des résultats souvent égaux, voire même supérieurs à ceux de la corticothérapie, et cette thérapeutique peu agressive et bien tolérée mérite, à notre avis, de supplanter la première, tout au moins dans les formes bénignes.

OBSERVATIONS CLINIQUES

O b s e r v a t i o n I
=====

(Service du Pr. DEGOS - Hôpital St-Louis, Paris).

Allergides nodulaires dermiques de Gouge-
rot à forme pseudo-symptomatique, associées à une
glomérulite, en rapport avec une allergie au
pneumocoque. Guérison par désensibilisation
spécifique.

Mr. PAR... Anatole, 43 ans, magasinier, entre à l'hôpital Saint-Louis le 19 Juin 1956. Sa maladie a débuté en Janvier par un syndrome polyarticulaire avec douleur et gonflement des grosses articulations des membres, quelques jours seulement après un épisode hyperpyrétique d'une huitaine de jours, ce dernier n'ayant pas été étiqueté de façon précise. Ces phénomènes persistent tout au long du mois de Février, évoluant par poussées de 4 à 5 jours, entrecoupées de rémissions. Chaque poussée est marquée par une élévation thermique à 38°. Dans les derniers jours de Février, alors que le syndrome articulaire s'amende, le malade constate l'apparition d'un placard érythémateux au niveau de la cheville gauche. Puis, quelques jours plus tard, surviennent des macules purpuriques sur les deux jambes. Enfin, le syndrome cutané se complète d'éléments nécrotiques au niveau des cuisses. Ces éléments, d'abord maculo-papuleux, laissent place, en 4 ou 5 jours, à des ulcérations recouvertes d'une croûte brunâtre qui, en tombant, découvre une cicatrice blanchâtre, entourée d'un halo pigmentaire. L'éruption ainsi constituée procède par petites poussées sur le mode rémittent. En Avril, des éléments éruptifs d'un autre

type font leur apparition : il s'agit de petits nodules en grains de plomb, sensibles à la pression. Au début de Juin, le sujet est hospitalisé à Compiègne, car l'éruption s'est étendue aux membres supérieurs. Différents examens sont pratiqués, en particulier hématologiques et rénaux. Aucune anomalie n'est notée, si ce n'est une absence congénitale de rein gauche.

A son entrée, le 19 Juin, à l'Hôpital Saint-Louis, on est en présence d'une éruption polymorphe constituée :

- 1°- par des éléments érythémato-papuleux, ébauchant volontiers un aspect en cocarde ;
- 2°- par des macules purpuriques ;
- 3°- par des micronodules dermiques fermes, légèrement saillants, rouge brunâtre ou violacé, arrondis ou ovalaires, de 2 à 6 mm. de diamètre ;
- 4°- par des ulcérations de contours irréguliers, à fond tomentueux, recouvert d'une croûte brunâtre, entouré d'un halo congestif rouge violacé. Ces éléments mesurent de 25 à 30 mm. de diamètre. De nombreuses cicatrices correspondant à des ulcérations de ce type existent sur les membres inférieurs.

Cette éruption frappe de façon prédominante les membres inférieurs et les fesses, mais également le bord cubital des avant-bras et les coudes.

L'examen général est négatif, hormis une hypertension artérielle à 16-10. L'état général reste excellent. Le cliché pulmonaire est normal. Rien, dans les antécédents, ne paraît mériter l'attention. Aucun toxique ne peut être incriminé.

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants :

- T.S. : 2'30". T.C. : 5'30".
- Résistance capillaire normale en peau

saine.

- Cuti-réaction tuberculinique négative.
Intra-dermo-réaction positive, à 10 unités.
- Présence d'une albuminurie : 0,75. Culot urinaire : assez nombreuses hématies, quelques leucocytes. Pas de cylindres. Culture : colibacille. Urée : 0,38 g./l. Hématies minute : 2.550. V.S. : 2-5-72.

Numération-Formule sanguine : G.R.:4525.000
C.B. : 8.500 - E. : 3 - M. : 3 - L. : 26 - Hb:85%.

Prélèvement de gorge : négatif. Tests bactériens, par intra-dermo-réaction : Vaccin anti-staphylococcique (pur) = 0. Anti-streptococcique et entéroccoccique (1/10) = 0. Anti-pneumococcique (1/100) = +++ (nécrose). Témoin positif jusqu'au 1/10.000.

La biopsie d'un élément nodulaire montre une superbe image de vascularite allergique du type du trisymptôme de Gougerot. On voit, en effet, des infiltrats contenant beaucoup de polynucléaires pycnotiques qui saupoudrent le derme superficiel et moyen dans des régions où celui-ci est en nécrose fibrinoïde plus ou moins avancée. En plusieurs régions, cette nécrose correspond à des vaisseaux qui ne sont presque plus reconnaissables. A ces lésions de vascularite, se surajoutent des lésions de nécrose épidermique avec formation de bulles, sous ou intra-épidermiques, comme cela se voit dans l'érythème polymorphe bulleux. La surveillance de l'évolution fait apparaître un 5me élément sous la forme de bulles (élément rare), cintrant les cocardes érythémato-papuleuses. La culture du liquide de bulle ne montre qu'un *Subtilis*.

La première tentative thérapeutique met en jeu l'association Deltacortisone (40 mg.) et Phénergan, mais n'empêche pas la survenue d'éléments de tous types, et l'association Deltacortisone - Erythromycine n'est pas plus fructueuse. Devant

la sensibilité élective vis-à-vis du pneumocoque, et malgré l'absence de foyer bactérien cliniquement décelable, on tente la désensibilisation par le vaccin anti-pneumococcique intradermique à doses progressives. L'amélioration est vite sensible et, dès le mois de Novembre, l'évolution du processus paraît stoppée. Le malade est revu 3 et 6 mois plus tard. Il n'y a pas eu de rechute.

o
o o

Observation 2

(Service du Pr. DEGOS - Hôpital St-Louis, Paris).

Allergides nodulaires dermiques de Gougerot à forme trisymptomatique, accompagnant une pyorrhée alvéolo-dentaire importante. Guérison rapide et complète par les soins locaux et la Nivaquine per os.

Madame FOR... Maria, 54 ans, sans profession, se présente à l'Hôpital Saint-Louis, le 26 Décembre 1955, pour une éruption des membres dont le début remonte à quinze jours. Cette éruption, qui prédomine aux membres inférieurs, a débuté par un léger mouvement fébrile accompagné d'arthralgies, mais il n'y a pas eu d'angine. Elle est constituée :

- de macules purpuriques pâles, s'effaçant partiellement à la vitro-pression ;
- d'éléments érythémato-populeux, ébauchant pour la plupart des cocardes ;
- enfin, de petits nodules dermiques fermes, de coloration plus vive que les autres élé-

ments.

Les pieds et les chevilles sont oedématisés.

Il n'y a rien de notable dans les antécédents, et le malade ne prend aucun médicament.

L'examen général reste, dans l'ensemble, peu fructueux. Auscultation cardiaque normale. Pouls : 70. T.A. : 18-10. Foie un peu volumineux, sans splénomégalie. Le tremblement, les pituites, l'insomnie, les cauchemars ne laissent pas de doute sur l'intoxication éthylique. Les réflexes tendineux sont normaux, ainsi que les photomoteurs. Il n'y a pas de Babinski.

Par contre, il existe une très importante pyorrhée alvéolo-dentaire actuellement en recrudescence et les dents sont en très mauvais état.

La numération globulaire donne les chiffres suivants : G.R. : 4.400.000 (Hb. 85 %) -
G.B. : 11.000

La formule sanguine est la suivante :
Polynéutro. 69 - Eosino. 2 - Monocytes 6 - Grands lympho. 9 - Petits lympho. 14.

L'épreuve de la ventouse est négative en peau saine.

L'intra-dermo-réaction à la tuberculine est modérément positive.

Celle réalisée avec le vaccin anti-streptococcique donne une réponse discutable. Il n'y a pas de réaction à l'Hémostyl, mais le vaccin anti-staphylococcique produit une énorme papule hémorragique.

La sérologie est négative, le cliché pulmonaire normal. Il n'y a pas d'albuminurie.

Deux biopsies cutanées sont pratiquées :

l'une d'un nodule, l'autre d'une macule purpurique.

La première donne une image tout à fait typique d'allergide de Gougerot, avec nécrose fibrinoïde de tous les capillaires qui sont entourés d'infiltrats granulomateux riches en polynucléaires pycnotiques et en hématies extravasées. La lumière vasculaire est considérablement réduite et l'endothélium turgescent. Autour des foyers de vascularite, il existe de gros manchons d'œdème qui confluent. Sur cette large biopsie, il existe très à distance de ce foyer des altérations vasculaires. La plupart de celles-ci ne vont pas jusqu'à la nécrose fibrinoïde. La coloration de Perls montre l'existence de cristaux d'hémosidérine au sein du foyer. Celle de Mallory colore en noir bleuté les amas fibrinoïdes. Celle de Fielgen objective au mieux les aspects de cytoclasie dans l'infiltrat.

La biopsie de l'élément purpurique montre des lésions du même type, mais plus minimes. Les manchons fibrinoïdes sont beaucoup moins épais et il ne s'agit pas, le plus souvent, de nécrose vraie, mais plutôt de turgescence fibrinoïde.

Le diagnostic de trisymptôme de Gougerot est donc retenu et la malade mise, à partir du 6 Janvier 1956, à 3 comprimés de Nivaquine, et adressée en stomatologie pour soins locaux. Elle est revue le 21 Janvier 1956.

La plupart des lésions, hormis les micronodules, ont disparu, ainsi que l'œdème des chevilles. L'état dentaire est très amélioré. On poursuit néanmoins la Nivaquine à la même dose.

La malade est revue le 27 Janvier 1956. Elle peut être considérée comme guérie, car il ne persiste plus que des macules brunâtres résiduelles. Depuis, il n'y a pas eu de rechute, à notre connaissance.

o
o o

O b s e r v a t i o n 3

(Service du Pr. DEGOS - Hôpital St-Louis, Paris)

Allergides nodulaires dermiques de Gougerot
à forme tétra-symptomatique.

Madame DAU... Alice, 56 ans, emboutisseuse, vient consulter le 13 Novembre 1956, à l'Hôpital Saint-Louis, pour une éruption des membres inférieurs dont le début remonte à quinze jours. A cette époque, la malade a constaté l'apparition de bulles hémorragiques au niveau des jambes. Cette éruption est survenue quelques jours après un mal de gorge, mais la malade n'a pas pris de médicament.

L'examen montre l'existence, au niveau de la face interne des jambes et des cuisses, d'une éruption polymorphe constituée de plusieurs types élémentaires :

- des macules purpuriques ;
- des éléments érythémato-papuleux en cocarde dont certains sont coiffés par des bulles à contour hémorragique ;
- des nodules dermiques fermes, de petite taille, au nombre d'une vingtaine.

Il n'y a pas de prurit, mais plutôt une sensation de cuisson. L'examen général est totalement négatif et il ne reste pas trace de l'angine initiale. Aucun antécédent pathologique notable ne peut être retenu.

Les examens complémentaires montrent :
l'absence d'albuminurie, un temps de saignement

à 2'30", un temps de coagulation à 2'. Le signe du lacet est négatif. La numération globulaire donne les chiffres suivants : G.R. 4.600.000 (Hb : 80) - G.B. : 9.000 - Plaquettes : 280.000.

Formule sanguine : Polynéutro. 74 -
Eosino. 0 - Monocytes 2 - Grands lympho. 3 -
Petits lympho. 21.

Le prélèvement d'une bulle montre un streptocoque non pathogène.

Une biopsie d'une bulle est pratiquée. Elle montre une belle image de vascularite dite allergique. On voit, en effet, d'assez nombreux vaisseaux dont la paroi est en transformation fibroïde et autour desquels existent des infiltrats de polynucléaires pycnotiques. La partie superficielle de l'épiderme est en grande partie nécrosée. Cette nécrose entraîne un décollement extrêmement superficiel, à la manière d'une bulle.

La malade est mise à la Nivaquine et convoquée pour des tests bactériens. Elle ne s'est pas présentée et a été perdue de vue.

o
o o

O b s e r v a t i o n 4
=====

(Service du Pr. COSTE - Hôpital Cochin, Paris).

Allergides nodulaires dermiques à forme bisymptomatiques, associées à une glomérulite en rapport avec une allergie au staphylocoque.
Très belle action de la Nivaquine.

Mr. PIC... Guy, industriel, âgé de 35 ans, est admis à l'Hôpital Cochin le 11 décembre 1957,

pour un syndrome cutané-articulaire fébrile dont le début remonte à une semaine.

L'interrogatoire de ce malade nous apprend qu'à l'âge de 10 ans, il a fait une crise de rhumatisme articulaire aigu sévère, ayant laissé un souffle systolique confirmé par le Pr. LAUBRY six mois plus tard.

A l'âge de 27 ans, à la suite d'une importante angine, sont apparues des arthralgies et, quelques jours plus tard, une éruption cutanée, faite de "macules violacées" intéressant la face d'extension des membres. Cet épisode a été mis sur le compte des sulfamides et a duré une dizaine de jours.

A l'âge de 32 ans, toujours à la suite d'une angine, nouvel épisode du même type :

- polyarthrite fluxionnaire peu mobile et salicylo-résistante ;

- éruption cutanée polymorphe érythémato-papuleuse et nodulaire des jambes, des avant-bras et du cou.

La pénicilline, qui avait été administrée pour l'angine, est incriminée. Malgré son arrêt, le syndrome cutané-articulaire continue à évoluer pendant près de 3 mois avec température élevée. Les hémocultures sont négatives. La V.S. est à 125, la leucocytose à 26.000. L'électrophorèse montre une augmentation importante des $\alpha 2$ globulines. La tétracycline, le chloramphénicol, le salicylate ne se montrent d'aucune efficacité. Une biopsie cutanée, portant sur un élément nodulaire, est alors pratiquée. Elle fait discuter une réticulose maligne. Ce diagnostic est rapidement infirmé par la rétrocession de tous les phénomènes, et cinq à six jours plus tard, spontanément, semble-t-il, le sujet est pratiquement guéri.

L'épisode actuel constitue donc la troisiè-

me poussée de la maladie. Il a été précédé par une rhino-pharyngite avec amygdalite pultacée s'accompagnant d'une température à 40°. Le traitement initial de cette angine a été le repos et l'aspirine.

Trois jours plus tard, sont apparues des douleurs articulaires frappant surtout les poignets et les hanches. Le lendemain, les signes cutanés font leur apparition.

L'examen à l'entrée fait découvrir une éruption polymorphe qui est constituée de plusieurs types élémentaires :

1°- des nodules rosés, de la taille d'un grain de mil, ferme, sensible au palper, à localisation dermique prédominante. Certains sont centrés par un point purpurique. Au nombre d'une trentaine, ils sont disséminés :

- sur la face (régions temporo-maxillaires et joues),
- sur les faces latérales du cou,
- les avant-bras,
- le tiers inférieur des jambes.

Certains confluent par petits placards circonscrits.

2°- des éléments érythémato-papuleux ébauchant des coarques, prédominant au niveau du dos, des avant-bras et des mains.

3°- des nouures dermo-hypodermiques rappelant en tous points l'érythème noueux.

Au nombre d'une dizaine, elles s'observent sur la face antérieure des tibias et les crêtes cubitales.

4°- Enfin, il existe une dermite eczématiforme du scrotum.

Le syndrome articulaire est très intense : douleurs continuelles, exagérées par tous les mouvements, frappant les deux poignets et les

deux hanches. La marche est impossible.

L'examen général reste négatif dans l'ensemble. Le coeur est normal et on ne retrouve pas le souffle signalé à l'interrogatoire. La T.A. est à 12-9. L'auscultation des poumons, l'examen de l'abdomen, celui des aires ganglionnaires ne montrent rien de saillant et il n'y a pas de troubles neurologiques. Par contre, on découvre une importante amygdalite pultacée et la ponction du sinus maxillaire gauche, opaque à la radiographie, ramène du pus. Le cliché pulmonaire est normal.

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants :

V.S. : 103 - 124 - 131, puis : 125 - 135 - 139.

N.G. : G.R. 4.920.000 (Hb. 85). G.B. : 31.000

F.S. : Polyneutro. 85 - Eosino. 1 - Monocytes 4 - Lymphocytes 10.

Antistreptolysines : 160 u. Fibrine : 9 g.

Culot urinaire : quelques cellules desquamatives, rares leucocytes.

Hématies minute : 22.400.

Hémoculture négative.

Van Slyke : 49 %

Urée : 0,25

P.S.P. : 70' = 10 %

Protides totaux : 108 g.

Electrophorèse : augmentation considérable des α 2 globulines.

Prélèvement de gorge : Staphylocoque pathogène.

Dosage de l'antitoxine staphylococcique dans le sérum : 1,20 u/cm³.

Réaction de Waaler-Rose : négative.

Le diagnostic posé est celui de syndrome de Gougerot, dans sa variété bisymptomatique (nodules et cocardes). Il est confirmé par la biopsie d'un élément nodulaire de la jambe.

Celui-ci est constitué par un foyer de vas-

cularite de la jonction dermo-hypodermique au niveau duquel les vaisseaux artériels et veineux sont en nécrose fibrinoïde totale. Leurs parois ne sont pas reconnaissables et leur lumière réduite à une simple fente. Ils sont entourés par un infiltrat granulomateux extrêmement dense, très riche en polynucléaires et en images de cytoclasie (pycnose, débris chromatinien). En périphérie de cet infiltrat, une image de réparation est déjà visible sous la forme d'une multiplication de grandes cellules histiocytaires binucléées. C'est un tel aspect qui avait fait parler de réticulose maligne sur la biopsie pratiquée lors de la précédente poussée.

L'allergie au staphylocoque est confirmée par les tests bactériens intra-dermiques :

Stroptocoque : + . Pneumocoque : négatif.

Staphylocoque : énorme papule infiltrée sur 20 mm., à tendance ecchymotique.

L'aspirine, qui a été jusqu'ici le seul médicament administré, ne semble pas pouvoir être incriminé, car le sujet y a eu recours à de nombreuses reprises entre les deux dernières poussées de la maladie, sans aucun inconvénient.

Le malade est traité alors par la seule nivaquine (0,40 per os) du 14 au 21 Décembre 1957. L'amélioration est très rapide : en 48 h., les phénomènes articulaires ont totalement rétro-cédé. Le sujet est apyrétique. L'éruption est en voie de disparition. Seuls persistent les éléments nodulaires.

La V.S. passe de 125 à 106, puis 58 et 39. La leucocytose, de 31.000 à 11.200, puis à 6.600. La fibrine, de 9 g. à 8 g.40, puis à 4,8 g. Les protides totaux, de 108 à 84 g. Les hématies minute, de 22.400 à 3.050. Le Van Slyke, de 49 % à 61 %. L'albuminurie a disparu.

La nivaquine est remplacée par un placebo

sans rechute, et le malade sort guéri le 5 Janvier 1958.

Depuis cette date, il a fait une très discrète rechute, deux mois plus tard, qui a immédiatement cédé à la reprise de la nivaquine pendant quelques jours.

o
o o

Observation 5

(Service du Pr. Agr. DUPERRAT, Hôp. St-Louis, Paris)

Vascularite nodulaire par allergie streptococcique.

Mme G..., infirmière, âgée de 42 ans, vient nous consulter, le 13 Octobre 1956, pour nodules de la jambe gauche, apparus en Juillet 1956.

Histoire de la maladie : Mme G... était en bonne santé en Juin 1956 quand, après avoir soigné une malade hospitalisée à Bichat pour une suppuration du visage à streptocoques (comme en fait foi l'examen du laboratoire de Bichat), elle ressent une asthénie profonde, accompagnée d'une sensation très particulière de lourdeur et de gonflement de la jambe gauche. Elle ne trouve à ces phénomènes aucune explication valable, ne présentant aucun signe particulier de localisation morbide. Cet état va durer plusieurs jours quand, à la suite d'une journée pénible, la douleur à la jambe s'accroît et, brutalement, apparaissent les nodules, très inflammatoires, du jour au lendemain, puisqu'elle constate leur éclosion le matin qui suit cette journée où elle eut les jambes douloureuses, surtout la gauche.

Ces nouures ont deux caractères essentiels :

a)- Elles sont très douloureuses, donnant à leur niveau une sensation de tension, aggravée par le simple contact des draps ;

b)- Elles siègent à la face antéro-externe de la jambe gauche.

Le diagnostic d'érythème noueux est alors posé, et les examens suivants sont pratiqués :

N.F. : 3.920.000 G.R. - 4.800 G.B. (62 % poly.).

V.S.G. : 14-38-86.

Examen radiologique des poumons : I.T.N.

Elle prend alors (20 Juillet) le traitement suivant : antibiotiques et vitaminothérapie, que l'on complètera par la suite par le Cortancyl.

Il ne semble pas que cette thérapeutique ait grand succès, car, si la première poussée a été jugulée en trois semaines environ, d'autres nodules ont remplacé les précédents, qui venaient de s'affaïsser, toujours caractérisés par leur allure inflammatoire et leur siège à la jambe gauche.

De Juillet à Octobre, elle présentera ainsi trois poussées, dont il importe de donner les caractéristiques :

1°- Chaque poussée est accompagnée d'un cortège général, malaise, anorexie, et surtout s'annonce par cette sensation très spéciale de lourdeur et de gonflement de la jambe, que Mme G... finit par bien connaître.

2°- Aucun signe précis de localisation ne précède ces poussées, tel que angine, troubles génitaux, dentaires, etc...

3°- Les nodules surviennent toujours à la face antéro-externe de la jambe gauche, sans qu'il soit possible de préciser formellement si

tous ceux de la poussée précédente ont complètement disparu, ou bien si les nodules en voie d'affaïssement subissent un regain évolutif in situ. Une chose est certaine : quelques nodules disparaissent totalement, les suivants survenant à côté.

4°- Il n'y a pas de dépression cupuliforme après l'effacement des lésions.

5°- La durée de chaque poussée est de 3 à 4 semaines, les lésions étant d'emblée douloureuses.

6°- Enfin, c'est toujours la jambe gauche qui est atteinte. Ce caractère unilatéral prend une certaine valeur quand on connaît ses antécédents.

Quand elle vient nous consulter, les constatations suivantes sont faites :

1°- Sur le plan local :

a)- Les nodules sont disposés de la façon suivante :

- Deux petits nodules dermo-hypodermiques, durs, sensibles comme des noisettes à la face postérieure des mollets ;

- Un placard rouge, dur, tendu, inflammatoire, en avant de la malléole externe ; ce placard est nettement dermo-hypodermique.

b)- Les lésions restent limitées à la jambe gauche, la droite étant indemne de tout processus inflammatoire.

2°- Sur le plan général :

L'examen est très rassurant et on ne trouve aucun phénomène morbide, qui puisse être interprété de façon péjorative.

a)- Cœur et système vasculaire : R.A.S.
Electrocardiogramme normal.

b)- Poumons : séquelles d'images ganglionnaires, qui ont pu un moment passer pour des lésions de maladie de Lofgren, mais qui seront définitivement étiquetées à l'Hôtel-Dieu comme séquelles de primo-infection (tomo. à 15 cm., le 19 Octobre 1956).

c)- Rien ne peut être mis en évidence par ailleurs. L'interrogatoire de cette malade se révélera plein d'enseignements, car il nous apprendra les antécédents suivants :

1- Intégrité apparente de toute tuberculose.

2- En 1936, septicémie puerpérale, ayant menacé sa vie, avec :

a- Hyperpyrexie de trois semaines.

b- Infarctus pulmonaire, suivi d'une néphrite, puis d'une P.A.D. de la jambe gauche, qui est précisément celle atteinte par les nodules.

3- Rien ne peut être retenu sur le plan règles ou troubles de la menstruation.

Les examens de laboratoire (Octobre 1956) :

V.S.G. : 14-38-85.

N.F. : normale.

Middlebrook : 1/16.

Antistreptolysines : 1920 u.

Protidogramme : normal.

Pouvoir histamino-pexique : 0.

Tests cutanés : Staphylo. : négatif -

Strepto. : papule sur 19 mm. - Tub. 1/1000 : négatif.

Les autres tests (hémostyl, coli, entérocoque) : négatifs.

La biopsie, pas suffisamment profonde, ne montre rien de particulier. Par contre, la culture d'un fragment de nodule restera stérile.

Un bilan hormonal urinaire montrera des

hormones génitales et des 17 céto. à 8,80 mg. en 24 heures.

Le diagnostic posé est alors : Vascularite nodulaire, d'origine streptococcique.

On se rappellera qu'à ce moment, seule la jambe gauche est atteinte.

Le traitement mis en oeuvre est alors (Octobre 1956) : 10 I.M. de Bruschetti + Rubiazol.

Après trois semaines de ce traitement, la malade vient nous revoir, en pleine poussée, la jambe droite étant atteinte à son tour.

On remplace alors le traitement vu plus haut par : Cortancyl (3 par jour) et Oracilline (6 par jour).

Cette thérapeutique sera très efficace puisque, après deux mois, les lésions seront effacées, et l'état général très amélioré.

Le 8 Mars, on note : "Guérison clinique ; disparition des signes généraux, en particulier de l'asthénie et des lourdeurs des jambes".

Antistreptolysines : 800 u.

Pouvoir histamino-pexique : 10.

Insistons en passant sur ce croisement des courbes antistreptolysines - pouvoir histamino-pexique. Leur valeur pronostique doit être certaine puisque, la guérison clinique se prolongeant, on trouvera, en Mai 1957 :

Antistreptolysines : 400 u.

Pouvoir histamino-pexique : 30, c'est-à-dire normal, et ceci un mois et quelques jours après cessation du Cortancyl.

O b s e r v a t i o n 6
=====

(Service du Pr. Ag. DUPERRAT - Hôp. St-Louis, Paris).

Vascularite nodulaire par allergie staphylococcique.

Madame BOU..., 49 ans, sans profession, vient consulter pour la première fois à l'Hôpital Saint-Louis, le 6 Mai 1955, pour une éruption érythémato-nodulaire des deux jambes.

L'étude de ses antécédents peut se résumer comme suit :

- 1°- Pas de tuberculose connue.
- 2°- En 1936, après un accouchement gémellaire difficile, endométrite sévère avec lochies fétides et température à 39° pendant 20 jours.
- 3°- Nombreux panaris depuis l'enfance.
- 4°- Furunculose en 1953, suivie, en Décembre, Janvier et Février 1954, de quatre panaris.
- 5°- Par contre, aucun antécédent allergique (eczéma, urticaire, asthme) ne peut être retrouvé.

La maladie actuelle a débuté quatre mois après le dernier panaris, avec asthénie, puis douleurs des deux jambes qui deviennent violacées et gonflées le soir à la fatigue. En Juillet 1954, apparition de l'éruption sous la forme de 4 à 6 nodules au niveau de chaque jambe, localisés aux faces antéro-internes et postérieures. Ces éléments sont apparus après une station debout prolongée, mais il n'y a pas eu d'angine ni de circonstances pathologiques spéciales précédant immédiatement l'éruption.

Cette première poussée va durer deux mois environ.

Par la suite, la malade garde les jambes lourdes jusqu'en Mai 1955, date à laquelle nous la voyons à l'occasion de la seconde poussée. Cette poussée n'a pas été non plus précédée de phénomènes particuliers, si ce n'est :

- Gros soucis d'ordre personnel,
- et, dans la journée, une longue station debout.

L'examen montre une éruption érythémato-nodulaire des deux jambes, constituée de nouures dermo-hypodermiques sensibles à la pression, de la taille d'une noisette. Il en existe 4 à droite et 6 à gauche, aux facos antéro-internes et aux mollots. L'examen général est rigoureusement négatif. La malade est ménopausée depuis quelques mois.

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants :

Vitesse de sédimentation : 18-45-72.

La numération globulaire et la formule sanguine montrent une polynucléose neutrophile à 10.000.

Les antistreptolysines sont à 100 unités. La réaction de Middelbrook-Dubost à 1/2. Le pouvoir histamino-peuxique du sérum est nul. L'électrophorèse du sérum montre une hyperglobulinémie prédominant sur la fraction γ (19 o/oo).

Le cliché pulmonaire est normal.

Les tests microbiens peuvent être schématisés comme suit :

Vaccin antistaphylococcique : nodule infiltré sur 50 mm.

Vaccin antistreptococcique : érythème sur 8 mm.

Tuberculine (3 u.) : érythème sur 30 mm.

Ces tests provoquent une réaction très importante, avec fièvre, obligeant la malade à s'aliter 48 heures. Trois jours plus tard, elle

constate que les nodules ont considérablement régressé et sont beaucoup moins tendus et douloureux. Douze jours plus tard, ils ont complètement disparu.

Une biopsie a été pratiquée auparavant sur un nodule de la jambe. La moitié a été ensemencée pour étude bactériologique. Les cultures sont restées stériles. L'autre moitié a été examinée histologiquement.

La coupe montre un volumineux foyer inflammatoire occupant la jonction dermo-hypodermique. Il est constitué par des cellules épithélioïdes, des cellules géantes du type par corps étranger, des lymphocytes et des plasmocytes infiltrant un hypoderme en pleine lipophagie. Une sclérose collagène se constitue par places. Au centre de ce foyer, un vaisseau volumineux, mais très altéré, est visible. Il s'agit vraisemblablement d'une artériole. La paroi de ce vaisseau, très épaissie, est en mutilation scléro-inflammatoire. La limitante élastique est fragmentée, à peine reconnaissable, et l'intima est en prolifération semi-oblitérante.

o
o o

Observation 7
=====

(Service du Pr. Ag. DUPERRAT - Hôpital St-Louis, Paris).

Vascularite nodulaire à forme ulcéreuse par allergie staphylococcique chez une ancienne bacillaire.

Madame PIN... Jeanne, 55 ans, entre à l'Hôpital St-Louis, le 21 Janvier 1958, pour éruption

érythémato-nodulaire des jambes.

Le début de la maladie remonte à 1941, date à laquelle la malade présente un volumineux anthrax de l'avant-bras droit. Dans les semaines qui suivent, survient une poussée de nodules violacés et douloureux des deux jambes. Ces nodules, au nombre d'une dizaine, sont plus nombreux à gauche, prédominant au tiers inférieur des jambes, persistent plusieurs semaines, puis se résorbent progressivement sans s'ulcérer. Par la suite, de nouvelles poussées surviennent deux à trois fois l'an, presque toujours au printemps. Depuis 1955, les poussées subintrantes et les éléments évoluent volontiers vers l'ulcération. Toutes les thérapeutiques jusqu'ici entreprises sont inefficaces (antibiotiques, rimifon, rayons ultra-violets, ...).

Dans les antécédents, on retrouve la notion d'une tuberculose pulmonaire actuellement stabilisée. Son fils a d'ailleurs également présenté une bacillose en 1951.

A l'entrée dans le service, il s'agit d'une malade subfébrile ($37^{\circ}8$ à 38° le soir), présentant des lésions érythémato-nodulaires et ulcéreuses des deux membres inférieurs.

Au niveau de la jambe gauche, la plus atteinte, il existe 3 nodules violacés, tendus et douloureux, de la taille d'une noix, au niveau du mollet, et 2 ulcérations (5 cm. x 3 cm.), sur la face antéro-interne de la jambe. Ces lésions sont creusées à l'emporte-pièce, entourées d'un halo violacé à fond bourgeonnant. Deux autres ulcérations du même type existent sur la face externe. Sur la jambe droite, il existe 3 nodules, dont l'un est ulcéré. Enfin, on note un nodule profond au-dessus du genou droit. Il n'y a pas d'adénopathie satellite.

A noter également l'existence d'un panaris anthracéide de l'annulaire droit, suivi, peu de

temps après, d'un furoncle du dos de la main. Ces lésions ont précédé de quelques jours la dernière poussée érythémato-nodulaire.

L'examen général est à peu près négatif. Néanmoins, il existe une hypertension artérielle à 20-11, sans retentissement cardiaque, et la malade est ménopausée depuis 1954. Le cliché pulmonaire montre une image cicatricielle du sommet droit. L'examen du F.O. est normal.

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants :

V.S. : 32-63-115.

N.F. : 4.490.000 G.R. - Hb. 85 %.

14.600 G.B. - Poly. neutro. 73 % -

Eosino. 3 - Lympho. 22 - Monocytes 2

Urée sanguine : 0,40

Cholestérol : 2,05 g.

B.K. : négatif

Culot urinaire : rares cellules épithéliales ; très rares hématies ; cristaux d'oxalate.

Protidogramme : Hyperglobulinémie à 41g. avec 25 g. de gamma-globulines.

C réactive protéine : ++++

Waller-Rose : négatif.

Antitoxine staphylococcique : 4 unités.

Pouvoir histamino-pexique du sérum : 0 %.

Middlebrook-Dubost : négatif.

Tests bactériens intra-dermiques :

Vaccin anti-streptococcique : aucune réaction.

Vaccin anti-staphylococcique : papule de

10 mm. Erythème sur 20 mm.

Tuberculine (3 unités) : papule de 8mm.

Bilan endocrinien :

17-cétostéroïdes : 8,75 mg. / 24 h.

11-oxystéroïdes : 1,15 " "

G.B.S. 13 : 6,10 " "

P.G. : 4,20 " "

Folliculine : 47,5 gammas / 24 h.

La biopsie d'un nodule non ulcéré de la jam-

be montre une image tout à fait caractéristique.

Au sein d'un granulome riche en cellules géantes et développé dans un foyer de liponécrose, on découvre plusieurs vaisseaux, des veinules, des artérioles et des capillaires dont la paroi est en nécrose fibrinoïde. Ces foyers d'angionécrose sont infiltrés de polynucléaires surtout neutrophiles, dont la majorité ont des noyaux en pycnose. Des débris chromatinien- libres saupoudrent également ce granulome. La lumière vasculaire est oblitérée par des thrombi jeunes. Sur le plus volumineux de ces vaisseaux (une artériole), le foyer d'angionécrose n'est pas circonférentiel, mais cunéiforme. La coloration de H.M.M. figure ces foyers fibrinoïdes en violet pourpre. Enfin, la culture d'un fragment de nodule restera stérile.

o
o o

O b s e r v a t i o n 8
=====

(Service du Pr. Ag. DUPERRAT - Hôpital St-Louis, Paris).

Vascularite nodulaire chez une mitrale.

Madame St-M..., 23 ans, sans profession, vient consulter pour la première fois, à l'Hôpital Saint-Louis, le 27 Février 1954.

Son histoire pathologique est la suivante :

- Rhumatisme articulaire aigu depuis l'enfance, ayant nécessité de nombreuses cures de salicylate. Un rétrécissement mitral a été reconnu vers l'âge de 12 ans. La dernière crise rhumatismale remonte à 1949.

- Depuis leur apparition, à l'âge de 14 ans, les règles ont toujours été douloureuses et irrégulières.

- Vers la fin 1949, après la dernière poussée de maladie de Bouilloud, à la suite d'une angine, apparition de nodules sur les deux jambes, huit jours avant les règles. Ces nodules sont peu nombreux, 5 à 6, mais très douloureux, très inflammatoires, et il en existe sur la face antérieure des cuisses. Leur durée sera très éphémère, s'effaçant en 15 jours sans laisser de traces. Cette poussée n'est pas accompagnée d'une reprise de phénomènes articulaires.

Depuis ce premier accès, de nouvelles poussées sont survenues, sans nouvelle angine prémonitoire, mais toujours rythmées par le cycle menstruel (Début 5 à 9 jours avant les règles - Disparition des nodules 6 à 10 jours plus tard).

Chaque menstruation n'est pas obligatoirement marquée par une poussée et une grossesse a pu être menée à bien en 1952. Elle a entraîné une rémission totale.

Mais de nouvelles poussées réapparaissent l'année suivante, cette fois, toujours accompagnées d'arthralgies diffuses.

L'examen montre une éruption érythémato-nodulaire des jambes et des cuisses, faite de nouures dermo-hypodermiques de la taille d'une petite noisette, sensibles, chaudes et douloureuses, grossièrement symétriques. Il existe un roulement diastolique et un éclat du premier bruit à la pointe du coeur. Le cliché pulmonaire montre une grosse oreillette gauche, avec débord droit et des hiles en ailes de papillon, mais aucune image parenchymateuse. L'examen gynécologique découvre une salpingite chronique gauche.

Les examens de laboratoire donnent les résultats suivants :

V.S. : 20-34-85.

Numération et formule : polynucléose neutrophile à 15.000.

Antistreptolysines : 600 unités.

Middlebrook-Dubost : 1/4.

Vernes résorcine : 15-40-100.

Protidogramme : augmentation des gamma et des alpha-2 globulines.

Prélèvement de gorge : négatif.

Tests bactériens intradermiques :

- Vaccin anti-staphylococcique : négatif.

- Tuberculine (3 u.) = +

- Vaccin anti-streptococcique = ++ (induration).

Bilan hormonal :

- Phénostéroïdes : 95 gammas/24 h.

- Folliculine : 70 " "

- Glycuro-butyl soluble : 14,5 mg./24 h.

- Prénandiol : 1,8 " "

- 17-céto-stéroïdes : 8,6 " "

- F.S.H. : 10 unités.

Une biopsie d'un élément de la jambe montrait l'image suivante :

Volumineux foyer de liponécrose de la jonction dermo-hypodermique en voie de remaniement macrophagique. La réaction inflammatoire, à prédominance productive, va jusqu'au derme moyen. Elle est constituée de lymphocytes et de plasmocytes avec, ça et là, quelques rares cellules géantes. Une grosse veine centre le foyer. Sa paroi est infiltrée de cellules rondes, mêlées à quelques rares polynucléaires. Il existe un thrombus organisé en voie de métamorphisme collagène. Ça et là, on peut voir encore quelques reliquats de nécrose fibrinoïde.

La culture d'une ponction de ce nodule restera stérile.

O b s e r v a t i o n 9
=====

(Service du Pr. COSTE - Hôpital Cochin, Paris).

Maladie de Kussmaul faisant suite à une longue histoire rhumatismale. Rôle probable des cures itératives de pénicilline dans son déclenchement.

Mr. DEN... Roger, employé de banque, entre pour la troisième fois à l'Hôpital Cochin, le 7 Septembre 1957. Son histoire pathologique est longue et complexe.

En 1938, le malade contracte une blennorragie, qui traîne un mois, puis guérit par des traitements locaux (lavages). Six mois environ après cette urétrite, qui n'a pas récidivé, survient une arthrite du coude droit, évoluant rapidement vers l'ankylose, sans grands phénomènes inflammatoires.

En Mars 1939, le genou gauche est atteint à son tour. Il est très tuméfié, mais pas douloureux. Le malade est alors hospitalisé à Saint-Joseph, pendant un mois, et une ponction est pratiquée. Elle ramène 100 cc. de pus verdâtre. L'arthrite s'estompe rapidement, pour subir une recrudescence en Juin. Le sujet est de nouveau hospitalisé, à Saint-Louis cette fois, dans le service du Dr. WEISSENBACH. La pyréthérapie et une dizaine de ponctions sont nécessaires. A cette date, la gono-réaction dans le sang est trouvée positive. Le genou droit commence peu à peu à se prendre, alors que le malade est transféré dans l'Orne.

Un traitement de Dagenan, d'une durée d'un mois et demi, est alors entrepris. Il donne d'excellents résultats. L'arthrite des genoux cède totalement, mais le coude droit reste ankylosé.

De Novembre 1939 à Mars 1941, le sujet reprend son travail et mène une vie normale ; toutefois, il remarque la déformation progressive des poignets, avec limitation des mouvements mais sans douleur.

En Mars 1941, nouvelle poussée inflammatoire au niveau du genou gauche, mais les ponctions restent blanches. Le malade est de nouveau hospitalisé à Saint-Louis, où l'on pratique une synovectomie. Cette intervention est suivie d'une longue stabilisation ; mais le sujet fait une tuberculose pulmonaire excavée du sommet droit, nécessitant 14 mois de sanatorium.

Vers la fin de l'année 1945, récurrence de l'arthrite du genou droit ; hospitalisation à Bretonneau, où l'on pratique également une synovectomie.

De cette date à 1952, s'étend une longue période de rémission pendant laquelle, néanmoins, les arthrites des poignets progressent à bas bruit.

En 1952, survient une nouvelle poussée qui frappe le coude gauche. Deux ans plus tard, le sujet consulte pour la première fois dans le service, où l'on conclut à une polyarthrite chronique évolutive.

Une tentative de traitement par les sels d'or aboutit à un échec, car, dès la 4me injection, le malade se montre intolérant (recrudescence des douleurs articulaires avec malaise général important). Une nouvelle poussée inflammatoire du coude gauche survient, en Janvier 1956. On décide de l'hospitaliser à Cochin.

Le sujet est alors en bon état général. Il présente une atteinte polyarticulaire avec un genou droit ankylosé, mais sec et indolent, un genou gauche tuméfié mais encore relativement mobile,

une ankylose du coude droit et une tuméfaction des deux poignets et des métacarpo-phalangiennes de l'index, dont les mouvements sont limités. Seule, l'arthrite du coude paraît actuellement en évolution, avec douleur, tuméfaction et chaleur locale augmentée. Les autres articulations sont normales et l'examen viscéral parfaitement négatif. Les clichés radiologiques confirment l'importance des dégâts articulaires avec grosses destructions cartilagineuses et déminéralisation massive. Le cliché du bassin montre la disparition des interlignes sacro-iliaques. La V.S. est à 69-97-119. La réaction de Waaler-Rose négative et la gono-réaction douteuse. L'examen nosologique ne montre aucun foyer résiduel génito-urinaire. On institue alors une cure de pénicilline (2.000.000/jour pendant un mois).

Les résultats sont spectaculaires. En 8 jours, l'arthrite du coude a totalement cédé et la V.S. descend à 53-78-104. On entreprend la rééducation. Toutefois, à l'arrêt du traitement, la V.S. paraît réascensionner (76-110-124). Une nouvelle cure de pénicilline est mise en oeuvre (2.000.000 par jour pendant 20 jours). Elle est suivie à la sortie d'un traitement par la pénicilline-retard (1.200.000 d'extencilline tous les 15 jours).

En Août 1956, nouvelle poussée articulaire, entraînant une troisième cure de pénicilline (1.000.000 par jour pendant 6 jours, puis extencilline pendant un mois).

En Janvier 1957, apparaissent des oedèmes des membres inférieurs ; le sujet est alors hospitalisé une seconde fois. L'état articulaire est inchangé, mais l'examen complet ne montre toujours aucune atteinte viscérale. La V.S. est à 100. La leucocytose oscille autour de 15.000 avec une éosinophilie variant entre 2 et 4. La réaction de Waaler et Rose est trouvée, cette fois, positive. Une nouvelle recherche d'un foyer génito-urinaire s'avère infructueuse. Une

biopsie de la synoviale du coude gauche est alors pratiquée. Elle montre une infiltration lympho-plasmocytaire avec, dans l'épaisseur de la capsule, quelques infiltrats périvasculaires, mais pas d'angio-nécrose.

Une quatrième cure de pénicilline (durée un mois - 2.000.000/jour) est tentée sans effet. Un traitement de phényl-butazone est alors mis en œuvre (600 mg./jour). La V.S. passe de 100 à 40 et l'état articulaire est grandement amélioré. Au 10^{ème} jour de cette cure, apparaît un érythème scarlatiniforme qui cède en quelques jours à l'hydrocortisone et à l'arrêt momentané du traitement. Celui-ci est repris 10 jours plus tard, sans incidents, et le malade sort très amélioré en Juillet.

Il revient dans le service, pour la troisième fois, en Septembre. Les douleurs articulaires sont réapparues, malgré la poursuite du traitement par la phényl-butazone. Les membres inférieurs sont infiltrés d'oedème. La V.S. est à 54, la leucocytose à 13.000. Une cinquième cure de pénicilline est alors mise en œuvre. Loin d'améliorer le malade, elle semble au contraire l'aggraver, car on constate l'apparition progressive d'une paralysie sensitivo-motrice globale des deux sciatiques poplités externes, successivement gauche, puis droite. L'examen électrique confirme le caractère périphérique de cette paraplégie. La fièvre s'est allumée, irrégulière, oscillant autour de 38°. L'état général s'altère rapidement, avec amaigrissement massif. Le sujet est alors traité à la phényl-butazone (600 mg.) que l'on associe à la streptomycine.

A partir du 8 Novembre 1957, deux éléments nouveaux font leur apparition :

1^o - des signes cutanés, sous la forme de placards escharotiques des membres inférieurs, localisés à la face postérieure des mollets et à

la malléole externe droite, évoluant rapidement vers l'ulcération.

2°- Une dyspnée importante, en rapport avec un oedème subaigu du poudon. Les deux bases sont envahies de râles sous-crépitaats. La T.A. est à 17-11. Les bruits du coeur sont sourds et rapides, et il existe un galop gauche présystolique. L'E.C.G. montre une onde T plate ou inversée dans toutes les dérivations, le cliché pulmonaire une importante augmentation de volume de la masse cardiaque, prédominant sur les cavités gauches, et un aspect pommelé des deux champs pulmonaires. Il n'y a pas d'épanchement pleural.

Une cure tonicardiaque est instituée, qui entraîne une amélioration sensible, mais transitoire. Dans les jours qui suivent, d'autres plaards nécrotiques font leur apparition :

- l'un en regard de la métacarpo-phalangienne du gros orteil gauche,
- l'autre au niveau de la face du même orteil.

Le syndrome cutané est enfin complété par la survenue d'un purpura frappant la face d'extension des membres et le tronc. Il est constitué d'éléments de coloration pâle, papuleux, à tendance vésiculo-bulleuse et surtout nécrotique. Les éléments purpuriques se distribuent en couronne autour de la matrice unguéale des doigts et des orteils. Le gland est également intéressé par ce processus.

A cette date, les examens complémentaires donnent les résultats suivants :

V.S. : 120-140-150.

Urée sanguine : 0,75.

Culot urinaire : hématies et cylindres granuleux.

Numération globulaire : G.R. 3.600.000 ;

Hb. 0,63 - G.B. 17.400.

Formule sanguine : Polynéutro. 84 -
Eosino. 9 - Lymphocytes 5 - Monocytes 2.

Plaquettes sanguines : 330.000.

Electrophorèse : importante augmentation des globulines prédominant sur la fraction gamma et plus accessoirement α_2 .

L'hémoculture est négative, ainsi que la recherche des cellules de Hargraves.

Le malade est alors mis à la Deltacortisone (40 mg.). Il décède 5 jours plus tard, dans un coma progressif, avec une hyperthermie à 39°.

La vérification est faite 5 h. après la mort. Elle permet des prélèvements cutanés multiples. Le foie est volumineux (2.050 g.), d'aspect muscade. La rate, très congestive, pèse 240 g. L'intestin est normal, mais l'estomac présente une gastrite hémorragique muco-érosive. Le pancréas offre un aspect voisin de la normale. Les deux poumons sont infiltrés d'oedème ; le droit pèse 910 g., le gauche 1.130 g. Dans le premier, on découvre au sommet un reliquat de caverne tuberculeuse. Le coeur est volumineux, flasque et pâle. Il pèse 705 g. Il existe un épanchement péricardique de 50 cc. environ, et le péricarde viscéral présente plusieurs zones dépolies avec aspect en langue de chat. L'aorte est le siège d'un léger athérome. Il n'y a pas d'infarctus myocardique. Les reins sont très altérés. La corticale est atrophique et dure. La médullaire offre un aspect bigarré avec plages hémorragiques. Les surrénales sont normales. L'encéphale est le siège d'un important oedème (2 kg.600), avec légère dilatation des ventricules. On termine par un prélèvement de la synoviale du coude gauche.

L'examen histologique des fragments prélevés confirme le diagnostic de périartérite noueuse. Il existe, en effet, des lésions vasculaires caractéristiques dans la peau, la synoviale et la plupart des viscères.

Les prélèvements cutanés au niveau d'un placard nécrotique montrent des lésions vasculaires que l'on peut suivre sans discontinuité depuis le cône fibreux de l'hypoderme jusqu'à l'anse capillaire terminale dans la papille dermique ; tous les vaisseaux, veineux ou artériels, différenciés ou non, présentent le même aspect avec nécrose fibrinoïde circulaire en gros manchons éosinophiles et réfringents, entourés d'un infiltrat inflammatoire dense, très riche en polynucléaires et en figures de cytoclasie (pycnose, débris chromatiniques). Il existe des micro-thromboses multi-étagées en voie d'organisation. Les éléments purpuriques montrent un aspect voisin, mais la nécrose fibrinoïde y est beaucoup moins prononcée et le processus est cantonné aux vaisseaux du derme. Dans la synoviale du coude, en réaction scléro-inflammatoire, il est possible de caractériser des lésions tout à fait identiques aux précédentes. Elles voisinent avec des altérations vasculaires plus anciennes, en voie de réparation, ou même au stade totalement cicatriciel, les vaisseaux étant alors transformés en blocs scléreux avec mutilation de la limitante élastique et thromboses organisées. Dans le rein, les altérations vasculaires prédominent sur les artères interlobulaires ; elles sont presque toutes au stade de réparation. Dans le coeur, les lésions sont récentes et prédominent dans la région sous-séreuse. Il en est de même pour l'estomac. Le parenchyme hépatique présente une stase centro-lobulaire intense avec, ça et là, au niveau des espaces portes, des lésions d'angéite nécrosante. La rate, très congestive, et le poumon, ne présentent, par contre, aucune lésion vasculaire. Ce dernier est le siège de nombreux foyers d'alvéolite hémorragique, oedémateuse et macrophagique.

D'une façon générale, partout où l'on peut saisir le processus vasculaire à son stade précoce, l'infiltrat est riche en polynucléaires et en figures de cytoclasie.

O b s e r v a t i o n 10
=====

(Service du Dr. GALMICHE - Hôpital de Neuilly).

Maladie de Kussmaul à forme cutané-viscé-
rale (éruption purpurique et nodulaire). Début
marqué par des phénomènes de type rhumatismal.

Mr. VIL..., âgé de 48 ans, entre dans le service du Dr. GALMICHE, le 22 Février 1958, adressé par son médecin traitant pour :

- pyrexie persistante,
- anémie profonde,
- et purpura diffus.

L'étude des antécédents nous apprend que ce sujet a commencé à être souffrant dans le courant de l'année 1953. L'existence d'arthralgies diffuses, fugaces et mobiles, fit discuter le diagnostic de maladie de Bouillaud, et un traitement par la cortisone fut institué avec succès, puis interrompu sans rechute.

De 1953 à 1957, plusieurs poussées articulaires réapparaissent néanmoins, mais de courte durée. Elles régressent spontanément.

En Juin 1957, surviennent des douleurs lombaires droites avec état subfébrile. Le malade ne consulte pas, mais, en Septembre, devant leur recrudescence et la réapparition d'arthralgies, un traitement de Deltacortisone (50 mg.) et de Tétracycline (1,5 g.) est institué. La fièvre tombe rapidement, mais les douleurs persistent quoique moins intenses.

Le 22 Décembre, à la suite d'une longue marche, le malade présente une tuméfaction douloureuse de la cuisse droite. Le médecin appelé retient le diagnostic de phlébite et institue un

traitement de phényl-butazone. A la 3^{me} injection, apparaît un purpura du dos des mains et des pieds et de la face antérieure des genoux, qui oblige à arrêter le médicament. L'état général s'altère et la fièvre s'allume.

En Janvier, le diagnostic de polyarthrite chronique évolutive est retenu, car des nodosités des coudes sont apparues et une cure de sels d'or est proposée, mais refusée par le malade. Il change alors de praticien ; le diagnostic de goutte est évoqué, mais l'administration de colchicine entraîne une diarrhée importante. Une numération, pratiquée en raison de la pâleur et de l'asthénie, montre une anémie à 1.900.000. Le malade est alors dirigé sur l'Hôpital de Neuilly.

A l'entrée dans le service du Dr. GALMICHE, il s'agit d'un sujet en très mauvais état général, fébrile, pâle et amaigri. L'examen découvre :

- un purpura prédominant sur la face d'extension des membres ;
- un herpès naso-labial ;
- des nodules dermo-hypodermiques excoriés de la face postérieure des deux coudes ;
- une hépatomégalie importante, ferme, lisse, régulière, sensible ;
- une submatité de la base droite avec opacité floue sur deux clichés pulmonaires ; mais la ponction reste blanche ;
- une fosse lombaire gauche sensible dans son ensemble ;
- des oedèmes des membres inférieurs ;
- une température à 39°, irrégulière, avec tachycardie en rapport ; mais la recherche d'une splénomégalie, l'examen neurologique et l'auscultation cardiaque sont négatifs.

Différents examens complémentaires sont alors pratiqués :

- un électrocardiogramme, qui montre un bloc complet de la branche droite ;
- un examen de F.O. qui se montre normal ;
- une numération qui donne les chiffres suivants : 3.000.000 G.R. (Hb. 60 %) - 10.400 G. B. - Polynuetro. 76 % - Lymphocytes 22 % - Monocytes 2 %.

Le myélogramme s'établit ainsi : Promyélocytes 0,5 - Myélo. neutro. 18 - Myélo. éosino. 2,5 - Métamyélo. neutro. 20,5 - Métamyélo. éosino 1,5 - Poly. neutro. 23,5 - Poly. éosino. 1,5 - Proérythroblastes 1,5 - Erythroblastes baso. 4,5 - polychromato. 8 - ortho. 11 - Lymphocytes 5 - Plasmocytes 2.

3. hémocultures, pratiquées en bouillon enrichi et en gélose de Reilly restent stériles.

Il existe une albuminurie à 2,4 g. par 24 h. Les hématies minute sont à 360.000, mais il n'y a pas de cylindrurie. L'urée sanguine est à 1,50g.

La fibrinémie est à 3 g.20.

L'électrophorèse du sérum montre une forte hyperglobulinémie (49 g.), prédominant sur la fraction gamma (27,5).

Le frottis d'un élément purpurique ne montre aucun germe. La formule cellulaire est la suivante : Polynucléaires 50 % - Histiocytes 30% - Fibroblastes 20 %.

Le B.W. est négatif, les antistreptolysines à 45 unités.

Le sujet est mis sous antibiotiques (pénicilline et streptomycine) et trois transfusions de 250 g. sont pratiquées. Une nouvelle numération (4/3/1958) montre une remontée globulaire à 3.500.000. D'autres explorations peuvent alors être entreprises :

- une rectoscopie, qui s'avère normale, en dehors de l'existence d'un bourrelet hémorroïdaire ;
- des clichés gastro-duodénaux, qui ne montrent aucune anomalie notable.

Le 11 Mars 1958, le sujet accuse brutalement une violente douleur inguinale droite, avec recrudescence fébrile. L'examen permet alors de noter trois faits nouveaux :

- l'existence d'une orchio-épididymite droite sans épanchement de la vaginale ni lésions génitales hautes ;

- une nouvelle poussée de purpura, faite d'éléments pâles, disséminés sur le tronc, et accompagnée de nodules dermo-hypodermiques de la taille d'un pois à une noisette. Ces nodules sont très sensibles à la pression et se disposent au sein des plages purpuriques sur le tronc ; il en existe une quinzaine.

- un syndrome cérébelleux bilatéral, traduit par hypermétrie, asynergie, ataxie, démarche ébrieuse et tremblement intentionnel.

A cette date, les examens de laboratoire donnent les chiffres suivants :

V.S. : 37-73-118.

N.F. : 3.200.000 G.R. (Hb. 65 %) - 14.000

G.B. - Polyneutro 79 - Eosino. 2 - Lympho. 16 - Monocytes 2.

Le diagnostic de périartérite noueuse est envisagé et l'on pratique la biopsie d'un élément nodulaire du dos.

Cette biopsie montre une superbe image de périartérite noueuse à son stade initial.

La jonction dermo-hypodermique est occupée par un vaste foyer inflammatoire centré par un vaisseau dont la paroi n'est plus reconnaissable.

Celle-ci est, en effet, en nécrose fibrinoïde totale, réduite à un volumineux manchon anhiste, éosinophile et réfringent, coloré en violet pourpre par le H.M.E.. L'orcéine montre une dislocation totale de la limitante élastique. La lumière du vaisseau est oblitérée par un coagulum fibrineux infiltré de polynucléaires. L'endothélium a presque complètement disparu.

L'adventice et toute l'atmosphère périvasculaire sont infiltrés par un tissu granulomateux dense, très riche en polynucléaires. Les éosinophiles sont assez nombreux. La plupart des granulocytes présentent des altérations dégénératives avec pycnose nucléaire. Des noyaux nus et des débris chromatinien libérés parsèment le foyer d'angio-nécrose.

En périphérie, les éléments lympho-plasmocytaires prennent le pas sur les granulocytes. Les logettes adipeuses de l'hypoderme adjacent sont infiltrées d'oedème avec, ça et là, des foyers de liponécrose.

Dans le même temps, un traitement de Delta-cortisone (60 mg.) est institué, alors que l'on poursuit les antibiotiques.

Dès le lendemain, la température se normalise, les douleurs articulaires cèdent, l'état général se répare peu à peu.

Les jours suivants, les signes cutanés s'estompent et les nodules auront disparu en 15 jours. Le gonflement de la bourse diminue rapidement.

Parallèlement, on note une amélioration biologique. La V.S. passe à 20-37-105, et l'électrophorèse montre une chute des gamma-globulines à 17, puis à 14,5 g. L'anémie se répare plus lentement, en même temps que la leucocytose disparaît.

Par contre, les oedèmes, le gros foie et le syndrome cérébelleux ne paraissent pas influencés par le traitement.

Biologiquement d'ailleurs, le syndrome rénal paraît continuer à évoluer pour son propre compte, avec une azotémie qui atteint 1,60 g. et une hématurie microscopique persistante aux environs de 300.000.

Le sujet, néanmoins, sort de l'Hôpital de Neuilly le 15 Avril 1958. La dose de Deltacortisone a été réduite à 40 mg.

°
° °

O b s e r v a t i o n 11
=====

(Service du Pr. Agr. DUPERRAT - Hôpital St-Louis, Paris).

Granulomatose allergique de Churg.et Strauss.

Mr. GAR... Henri, 33 ans, entre à l'Hôpital Saint-Louis le 27 Octobre 1956.

Le début de sa maladie remonte à Mai et a été marqué par une longue pyrexie pseudo-palustre sans signe de localisation. Une vingtaine de jours plus tard, alors que le malade a perdu 12 kg., surviennent des phénomènes déficitaires moteurs et sensitifs au niveau des trois premiers doigts de la main droite. Cette névrite du médian fait évoquer le diagnostic de périartérite noueuse. Celui-ci semble être corroboré par la survenue, quelques jours plus tard, de nodules hypodermiques. Ces éléments, de la taille d'un petit pois,

sont très fermes, indolents, et se constituent très rapidement. Ils sont cantonnés à l'arcade sourcillièrè droite. Le malade est alors hospitalisé à Casablanca et, pendant son séjour, apparaissent des douleurs abdominales avec diarrhée. La fièvre reste élevée, l'état général altéré, et on aurait noté une hépatomégalie. Un traitement éméтинien d'épreuve fait céder transitoirement la fièvre. Dans le courant du mois d'Août, apparaissent des troubles urinaires avec pollakiurie, dysurie, accompagnés d'importants oedèmes des membres inférieurs. Début Septembre, surviennent de nouveaux nodules cutanés, beaucoup plus nombreux, sur le front, le thorax, les couds-de-pieds et la face antérieure de la jambe gauche. Ces éléments, qui se manifestent par poussées, ne s'effacent qu'incomplètement. Un traitement par la Deltacortisone (30 mg./24 h.) amène une sédation remarquable ; la température se normalise et le malade reprend 7 kg. Mais, dès l'arrêt du traitement, dans le courant Octobre, une nouvelle poussée réapparaît, motivant son admission à Saint-Louis.

L'examen clinique à l'entrée montre un sujet pâle et amaigri, présentant une dizaine de lésions nodulaires fermes, dermo-hypodermiques, indolentes, réparties assez symétriquement au niveau de la crête tibiale et des chevilles. Les éléments ne se distribuent pas nettement le long d'un trajet vasculaire et on retrouve trace des huit premiers éléments apparus en Juillet.

Il existe un syndrome neurologique du type multi-névritique, prédominant sur le nerf médian droit, avec atrophie des muscles thénariens. L'examen électrique montre une lenteur accentuée des réponses galvaniques des muscles thénariens, avec conservation de l'excitabilité par le nerf et les courants brefs. Les autres muscles innervés par le médian ne présentent aucune anomalie électrique. Par contre, les contractions galvaniques du cubital antérieur sont également lentes,

ainsi que celles de l'extenseur du gros orteil et des muscles plantaires gauches. Le foie et la rate paraissent normaux. Il n'y a pas d'adénopathies. L'appareil cardio-vasculaire est indemne, avec T.A. à 11,5/7 ; mais l'E.C.G. montre un bloc fruste de la branche gauche. Sur le plan respiratoire, le sujet est un grand asthmatique et, durant son séjour dans le service, plusieurs crises de bradypnée expiratoire nocturne nous obligèrent à intervenir d'urgence. L'image thoracique est pourtant normale, sans infiltrats loeffleriens. Le reste de l'examen, y compris le F.O., est complètement négatif.

Différentes épreuves complémentaires sont pratiquées :

Numération globulaire : G.R. 4.410.000 ;
Hb. 75 % - G.B. 12.600.

Formule sanguine : Polyneutro. 51 % -
Eosino. 18 % - Petits lympho. 4 - Grands lympho.
25 - Monocytes 2.- Plaquettes : 204.000 -

V.S. : 15-37.

Sérologie négative. Urée : 0,20.

F.S.P. : 15' 35 % - 70' 75 % -

Van Slyke : 61,5 %.

Culot urinaire : quelques hématies, rares leucocytes, pas de germes.

Prothrombine : 48 %. Test à l'héparine :
15' contre 9' (témoin).

Bilirubine : 6 mg. - Thymol : 8 u.VBy -
Kunkel : 36 u. VBy - Gros 2 cc.5

Cholestérol total : 2 g.10 - Protides totaux : 77 g. S/G : 48,5/28,5 = 1,70.

Electrophorèse du sérum : Albumine 52 % -
Globuline α 1 : 4 % - α 2 : 9 % - β 17 % - γ 18%
Na : 142 - K : 4,5 - CO₃H : 26.

Recherche d'amibes et de parasites dans les selles après réactivation par le sulfate de soude : négative.

Test de Thorn :

1ère numération : 2060 éosino/cm³.

2ème numération : 1232 éosino/cm³ - Chute de 40%.

Myélogramme : Série granulocytaire : 75 %, dont 17 % d'éosinophiles.

Lymphocytes : 17 %.

Normoblastes : 17 %.

L'examen histologique d'un nodule du front montre l'existence de très nombreuses plages de nécrose fibrinoïde dont la périphérie est assez basophile, riche en noyaux altérés. Ces plages sont noyées dans un tissu de granulation et entourées d'éléments macrophagiques avec nombreuses cellules géantes du type par corps étrangers. L'aspect rappelle donc celui d'une nodosité rhumatismale.

Au total, malgré un tableau clinique très évocateur d'une maladie de Kussmaul fait de :

- fièvre,
- altération de l'état général,
- syndrome poly-mono-névritique,
- troubles abdominaux,
- et nodules cutanés,

ce diagnostic paraît devoir être repoussé sur le plan histologique. L'image microscopique est, par contre, très compatible avec celle de la granulomatosse allergique de Churg et Strauss. Cette hypothèse, qui cadre également avec les faits cliniques, est corroborée par deux éléments de grosse valeur :

- le terrain asthmatique,
- et l'éosinophilie importante.

Ce sujet est sorti avec un traitement d'entretien de 15 mg. de Deltacortisone. Nous avons eu de ses nouvelles récemment. La maladie continue à évoluer par poussées, obligeant à augmenter progressivement les doses. L'état général est très altéré.

O b s e r v a t i o n 12
=====

(Service du Pr. DEGOS - Hôpital St-Louis, Paris).

Vascularite nécrosante.

Madame AL... M., 66 ans, entre, le 3 Décembre 1957, dans le service pour une éruption généralisée érythémato-pustuleuse évoluant depuis plus de dix-huit mois.

On note comme antécédents : Depuis 1943, une hypertension artérielle permanente. En 1946, un B.W., pratiqué à deux reprises, s'avère positif, mais n'entraîne pas d'autre traitement que 6 Novarsénobenzol. En 1951, zona ophtalmique droit, avec persistance de douleurs vives.

Le début de la maladie actuelle remonte à Mai 1956, par l'apparition d'une éruption généralisée érythémato-pustuleuse, s'associant à une fièvre oscillante et des douleurs de l'hypocondre droit.

La malade est mise à une antibiothérapie polyvalente (streptomycine, pénicilline et auréomycine).

En Juin 1956, elle est hospitalisée à Broussais (Service du Pr. PASTEUR VALLERY-RADOT). Elle y reste jusqu'à la fin du mois. On y constate :

- l'éruption érythémato-pustuleuse généralisée, respectant seulement l'abdomen ;
- un état fébrile oscillant ;
- des foyers pulmonaires des deux bases ;
- une hypertension artérielle permanente.

Des examens pratiqués à cette époque, nous retiendrons :

- hémocultures négatives ;
- hématies nombreuses dans le culot urinaire;

- culture négative du liquide des vésicules;
- B.W. négatif, mais réactions de flocculation positives ;
- radio thoracique normale.

Le diagnostic porté alors est celui d'érythème polymorphe.

A sa sortie de l'Hôpital Broussais, l'éruption a évolué par poussées, la malade ne prenant pour toute thérapeutique que 4 à 5 comprimés d'Optalidon par jour. L'état fébrile persiste, tandis que l'état général s'altère peu à peu.

L'arrêt de l'Optalidon, fin Octobre 1957, semble coïncider avec une diminution de l'éruption. En fait, la malade absorbe irrégulièrement, depuis 1952, de fortes doses de ce médicament pour atténuer ses névralgies post-zonateuses (4 à 6 comprimés par jour).

A l'entrée dans le service, on est frappé par l'éruption, qui atteint à peu près tout le tégument, avec une prédominance nette pour les membres (Photos Musée Hôpital Saint-Louis, N° 42.846 et 42.847).

Sur les membres inférieurs, où l'éruption est le plus intense, on constate un érythème rouge, brunâtre, sur lequel se voient soit des pustules isolées, soit des lésions squamo-croûteuses un peu infiltrées. Par endroits, elles sont plus épaisses, réalisant un aspect ostréacé. Au rouge brun de l'ensemble, se mêlent des traînées purpuriques, ecchymotiques. La plante des pieds est indemne.

Sur le tronc, les lésions sont plus isolées et l'on retrouve dans les régions scapulaires des pustules rondes, aplaties, en peau saine, assez nombreuses mais non confluentes, et des placards érythémato-squameux. (Photo Musée Hôpital Saint-Louis N° 42.846).

Aux membres supérieurs, même aspect qu'aux membres inférieurs : érythème rouge-brun, squameux, mêlé de pustules et d'éléments squameo-croûteux, avec quelques pustules isolées de 2 à 3 mm.

Sur le visage : l'éruption est plus discrète, mais avec les mêmes éléments érythémato-squameux psoriasiformes.

Le cuir chevelu, les ongles sont indemnes.

Certains éléments érythémato-squameux du tronc et des membres sont psoriasiformes et le grattage méthodique montre des squames blanches, brillantes, assez abondantes, une pellicule décollable, mais sans rosée sanglante.

Cet aspect psoriasiforme ne se retrouve qu'à une certaine période évolutive. Par contre, les lésions croûteuses, de teinte brunâtre, purpurique, l'évolution vers une cicatrice déprimée, atrophique (dans le dos notamment), donnent à cette éruption une touche particulière.

L'examen oculaire (Dr. JOSEPH) révèle l'existence d'une atrophie bilatérale des sclérotiques, ne touchant que l'hémisphère antérieur des globes ; sa topographie et son aspect sont ceux d'une scléromalacie ; mais l'étendue des lésions est beaucoup plus grande et sa limite se fait à bords nets au niveau de l'insertion des muscles droits sur le globe. (Photo Musée Hôpital Saint-Louis N°43.103).

L'examen à la lampe à fente ne montre pas d'anomalie de la chambre antérieure. L'acuité visuelle est de 5/10mes.

Fond d'oeil : sclérose vasculaire modérée. Cette atrophie sclérale est apparue progressivement, depuis quelques années, et sans poussée inflammatoire.

Le reste de l'examen clinique révèle :

- une fièvre oscillante,
- une légère hypertension artérielle,
- une arythmie extrasystolique avec petit souffle systolique de base,
- dans le quadrant supéro-externe du sein droit, une masse volumineuse, bien limitée, dure, indolente, mobile, dont la malade a constaté l'existence depuis 2 ans, et une augmentation progressive de volume.

L'état général est médiocre.

Examens complémentaires :

1- Numérations successives :

	G.R. (en millions)	G.B.	P.N. (%)	P.E. (%)	Lympho. (%)
14-12-57	4.075	11.500	73	3	
23-12-57	4.350	7.500	60	0	
17- 1-58	4.400	13.500	65	3	
27- 1-58	4.425	6.500	44	4	30
11- 2-58	4.250	15.000	63	5	

1)- A l'entrée (Décembre 1957) :

- Urée sanguine : 0,35 g. o/oo ; B.W.
H.O.H.O.Kh. +++, Kl +++, VDRL +++ ; Test de Nelson 100 % ; V.S. 50-94-147 ; Culot urinaire : quelques hématies, quelques cylindres granuleux.

- Electrophorèse : Albumine 28 %.
Globulines α 14 %, β 20 %, γ 38 %.

- E.C.G. : Axe normal. Arythmie extrasystolique avec quelques extrasystoles ventriculaires parfois groupées.

- T.S. : 4'30" T.C. : 3'30".

- Ponction de la masse mammaire (11 et 14 Décembre 1957) : Pus avec polynucléaires lysés. Pas de germe à l'examen direct ni en cultures.

2)- En cours d'évolution sous traitement :

23-12-57 : V.S. : 48-88-150.

26-12-57 : Glycémie 0,98 g. o/oo.

Glycosurie : 0

7-1-58 : P.S.P. : 55 % éliminés après 70'.

11-1-58 : Protides totaux : 63,5 g. o/oo.

16-1-58 : Bilan hépatique :

Cholestérol total : 2,35 g. o/oo.

" estérifié : 1,75 g. o/oo.

Sérines : 30 g. o/oo.

Globulines : 34 g. o/oo.

Tests de floculation : sensiblement normaux.

17-1-58 : Ionogramme : sensiblement normal.

Electrophorèse :

Albumine : 44 %

Globulines α 17% β 21 % γ 18 %

21-1-58 : E.C.G. : rythme sinusal.

31-1-58 : V.S. : 38-73-118.

3-2-58 : Leucocytes/minute : 776.

Hématies/minute : 194.

7-2-58 : Test de Waaler-Rose : négatif.

Sérodiagnostic, Widal et qualita-

tif : négatif.

8-2-58 : Electrophorèse : albumines 48

Globulines 52

α 15 β 16,5 γ 20,5

Urée sanguine : 0,85 g. o/ooo

Urée urinaire : 22 g. o/ooo

10-2-58 : Culot urinaire : normal.

11-2-58 : Numération plaquettes : 290.000

Recherche cellules Hargraves :

négative.

Etude immuno-hématologique (Dr. Dausset) : négative.
Immuno-électrophorèse (Dr. L. Hartmann) : Légère augmentation des α_2 globulines.
Myélogramme : normal.
Bilan hépatique :
Protides totaux : 70 o/ooo.
Tests de floculation : normaux, sauf le Kinkel.
Urée sanguine : 0,37 g. o/oo.

18-2-58 : Recherche de coproporphyrines urinaires: négative.

21-2-58 : Radiographies du squelette : pas de signes dégénératifs évidents.

24-2-58 : V.S. : 36-85-143.

Des premiers examens complémentaires, nous retiendrons : des biopsies cutanées (3 et 10-12-57) et un cyto-diagnostic (10-12-57) qui n'apportent pas grand élément diagnostique au début. Cependant, l'une de ces biopsies révèle, par endroits, l'existence d'une ulcération inflammatoire, et à d'autres endroits un amincissement de l'épiderme avec infiltration inflammatoire du derme.

La malade est mise à un traitement par la Deltacortisone: 30 mg. pro die.

A la fin de Décembre 1957, l'éruption s'est affaïssée et a laissé des plaques atrophiques, les unes pigmentées brunâtres, les autres purpuriques.

Sur certaines plaques cicatricielles, on constate l'existence de nombreux kystes épidermiques.

Normalisation de la courbe thermique.

Un essai d'arrêt du Cortancyl, au milieu de Janvier 1958, provoque une rechute dramatique:

- poussée hypertensive (20/10),
- tachycardie avec galop,

- angoisse respiratoire, avec douleurs angineuses,
- poussée fébrile,
- réapparition de l'éruption cutanée, avec phénomènes inflammatoires au niveau des sclérotiques,
- foyers bilatéraux des deux bases pulmonaires,
- albuminurie à 2 g.

Le traitement tonocardiaque et antibiotique institué n'améliore que très peu cet état. Seule, la reprise de la Deltacortisone, au bout d'une semaine, permet à la malade de recouvrer, en quelques jours, un état général satisfaisant, tandis que s'amendent les phénomènes antérieurs.

A nouveau, les pustules laissent la place à des cicatrices pigmentées. Mais l'albuminurie persistera plus longtemps, sans altération de la fonction rénale.

Une biopsie cutanée (15-1-58) d'une pustule montre une disparition de l'épiderme, un infiltrat dermique, essentiellement fait de polynucléaires, certains pycnotiques, et surtout on note une nécrose fibrinoïde du derme et des parois vasculaires.

Une nouvelle biopsie (21-1-58) montre à nouveau les mêmes lésions que sur la première biopsie du 3-12-1957; mais, en plus de foyers de nécrose fibrinoïde contenant un grand nombre de polynucléaires pycnotiques, l'un de ces foyers s'abouchant à la surface de la coupe où l'épiderme est détruit. La nécrose fibrinoïde est à son maximum au niveau des parois vasculaires. Sur certaines préparations, on constate un amincissement marqué de l'épiderme et un remaniement très important du réseau élastique, qui manque complètement sur une grande partie de la préparation dont les fibres, en d'autres endroits, sont tassées en véritable élastose, parfois groupées

autour des filets nerveux et des follicules pileux. (Dr. J. CIVATTE).

Au début du mois de Février, l'abaissement transitoire à 10 mg. par jour de la Deltacortisone provoque une nouvelle efflorescence cutanée et une altération de l'état général.

La malade sort du service le 24 Février 1958, équilibrée avec 30 mg. de Deltacortisone.

R É S U M É

Les angio-nécroses allergiques sont définies histologiquement par une nécrose fibrinoïde du mésenchyme vasculaire et un infiltrat granulomateux riche en polynucléaires et en figures de leucocytoclasie. Cette image peut, en effet, être reproduite par le phénomène d'Arthus, dans lequel le vecteur vasculaire joue un rôle prépondérant (Expériences de GERLACH et de RICH et FOLLIS). L'angio-nécrose ne survient pourtant qu'au maximum de sensibilisation (7ème injection). Les injections précédentes donnent lieu à des altérations vasculaires de plus en plus importantes, mais encore réversibles, et toutes caractérisées par le granulome périvasculaire et la leucocytoclasie. L'angio-nécrose n'est donc que l'aspect majeur de l'allergie vasculaire et seuls les deux derniers critères sont caractéristiques de cette étiologie (réaction puriforme aseptique). Ils sont malheureusement fugaces et n'existent qu'aux premiers stades du processus. Ultérieurement, l'angio-nécrose allergique ne peut plus être distinguée d'une autre variété d'angéite nécrosante.

En pathologie cutanée, trois types anatomocliniques bien classés d'angio-nécroses allergiques peuvent être distingués :

1°- Des formes dermiques, qui constituent le groupe des allergides nodulaires de Gougerot, caractérisé par une éruption polymorphe, souvent trisymptomatique, mais toujours micronodulaire,

évoluant par poussées arthralgiques et fébriles. Ce syndrome a presque toujours pour origine une sensibilisation vis-à-vis d'un agent infectieux.

Cette affection entretient d'étroits rapports nosologiques avec :

- le groupe des érythèmes polymorphes,
- celui des purpuras rhumatoïdes,
- et l'érythema elevatum diutinum.

Des faits de passage peuvent même être dénoncés avec ces affections.

2°- Des formes hypodermiques, qui constituent le groupe des vascularites nodulaires de Montgomery, O'Leary et Barker, nouvelle dénomination des érythèmes indurés non tuberculeux. Ce groupe est caractérisé par des nouures dermo-hypodermiques récurrentes, évoluant sur le mode subaigu, frappant avec prédilection les femmes et siégeant électivement aux membres inférieurs. L'étiologie habituelle est une sensibilisation vis-à-vis d'un pyococque. Des troubles circulatoires et hormonaux jouent également un rôle adjuvant. Les rapports nosologiques sont étroits avec :

- l'érythème induré de Bazin, et
- le groupe des érythèmes noueux.

Là encore, il existe des faits de passage.

3°- Des formes systémiques cutané-viscérales d'évolution maligne qui constituent le groupe de la périartérite noueuse.

Sous l'angle dermatologique, en effet, cette affection réalise une véritable synthèse des différents aspects anatomo-cliniques de l'allergie vasculaire.

De plus, la survenue fréquente sur terrain allergique, l'existence de formes déclenchées

par une agression médicamenteuse, l'impossibilité de la distinction avec les vascularites dites d'hypersensibilité, la grande différence qui existe avec les lésions vasculaires des collagénoses et de l'hypertension maligne, et les reproductions expérimentales, constituent un solide faisceau d'arguments en faveur de cette intégration.

Mais, en dehors de ces trois formes bien classées, il existe dans la littérature des observations disparates, rapportées soit sous le terme de forme cutanée pure de la maladie de Kussmaul, soit sous celui d'artériolite allergique. Ces observations constituent des liens unissant les trois formes types. Une synthèse du groupe des angio-nécroses allergiques est donc possible.

Douze observations cliniques étayent ce travail, dont un cas de maladie de Kussmaul au cours d'une pénicillinothérapie prolongée.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. SARRAILH

Le Doyen de la
Faculté de Médecine,

L. BINET

Le Président de
la thèse,

R. DEGOS

B I B L I O G R A P H I E

- 1- ADELSON (L.) - P.A.N. in infancy : report of case following allergic reaction to penicillin.- J. Pediatr., 39, 346, 1951.
- 2- AHLSTROM (L.G.), LIEDHOLM (K.) and FRIEDSSON (E.) - Respirato renal type of P.A.N. - Acta Med. Scandinav., 144, 323, 1953.
- 3- ALEXANDER (H.L.) and EYERMANN (L.H.) - Food allergy in Henoch's purpura.- Arch. Derm. Syph., 16, 322, 1927.
- 4- ALKIEWICZ (J.) - Multiple Nekrotisierende Periarteriitis nodosa der Haut in Gemeinschaft mit Acanthosis nigricans.- Arch. f. Derm. u. Syph., 168, 522, 1933.
- 5- ARKIN (A.) - A clinical and pathological study of P.A.N. - Am. J. Path., 6, 401, 1930.
- 6- AUBIN (A.), DUPERRAT (B.) et DEBAIN (J.J.) - Granulomatose de Wegener.- Presse Méd., 66, 713, 1958.
- 7- AUDEOUD (cité par HABIB).
- 8- AUDRY (C.) - Etude sur la lésion de l'érythème induré et sur la notion de lymphatisme.- Ann. Derm. Syph., 29, 209, 1898.
- 9- AUDRY (C.) - Des érythémato-scléroses et particulièrement de l'érythémato-sclérose pomphigoiide.- Ann. Derm. Syph., 5,1,1904.

- 10- BACCAREDDA (A.) - Granuloma annulare atipico (Erythema elevatum diutinum).- Minerva Derm., 30, 1, 1955.
- 11- BAFVERSTEDT (B.) - Erythema nodosum migrans.- Acta Dermato-venereol., 34, 181, 1954.
- 12- BALL (J.) - Rheumatoid Arthritis and P.A.N.- Ann. of Rheumatic diseases, 13, 277, 1954.
- 13- BAROWDESS (J.A.) - Thrombotic thrombocytopenic purpura. Review of literature and report of 3 cases.- Am. J. Med., 13, 294, 1952.
- 14- BEATTIE et DOUGLAS (cités par LYELL et CHURCH).
- 15- BECK (G.) - Nodular dermal allergide (Gougerot). Brit. J. Derm., 67, 261, 1955.
- 16- BEERMAN (H.) and MITCHELL (G.) - Nodular vasculitis.- Am. J. of Med. Sc., 228, 469, 1954.
- 17- BEIGELMAN (P.M.) - Variants of platelet thrombosis syndrome and their relationship to disseminated lupus.- Arch. Path., 51, 213, 1951.
- 18- BENNETT (G.A.) and LEVINE (S.A.) - Two cases of P.A.N., one with unusual manifestations.- Amer. J. Med. Sc., 177, 853, 1929.
- 19- BERGENSTAL (D.M.), BARLOW (L.F.) und RICHTER (R.B.) - Clinical pathologic conference.- Neurology, 5, 131, 1955.
- 20- BERGSTRAND (H.) - Is erythema nodosum a hypersensitivity reaction of anaphylactic type ? Arch. Derm. Venerol., 29, 539, 1949.
- 21- BERNARD (J.), MATHE (G.) et ISRAEL (L.) - Etudes cliniques et biologiques sur le syndrome de Schönlein-Henoch.- Presse Méd., 65, 759, 1957.

- 22- BERNSTEIN (A.) - P.A.N. without peripheral nodules diagnosed ante mortem.- Am. J. Med. Sc., 190, 317, 1935.
- 23- BIOZZI (G.) - (Cité par PASTEUR VALLERY-RADOT).
- 24- BOLGERT (M.) et LEVY (G.) - Essai d'une conception uniciste de la tuberculose cutanée. Critique de la notion de tuberculide.- Sem. Hôp. Paris, 26, 1864, 1950.
- 25- BONICELLI (U.) - Un cas italien de maladie trisymptomatique de Gougerot.- Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 57, 549, 1950.
- 26- BOUDIN (G.) - Nouveau cas de septicémie chronique indéterminée caractérisé par de petits nodules dermiques, des cocardes d'érythème polymorphe et du purpura.- Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 52, 288, 1945.
- 27- BOULIN (R.), LAPRESLE (C.), GUENIOT (M.) et LAPRESLE (J.) - P.A.N. apparue chez un diabétique quelques mois après une période d'insulino-résistance sévère.- Presse Méd., 63, 1433, 1955.
- 28- BOUVRAIN (Y.), FORTIN (P.), CARAMANIAN (M.) et Melle C. de BRYE - Eruption érythémato-nodulaire streptococcique au cours de la crise de R.A.A.- Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1138, 1955.
- 29- BROWN (A.) - Henoch-Schönlein purpura and acute nephritis due to food allergy.- Glasgow Med. J., 27, 84, 1946.
- 30- BUREAU (Y.) et LACROIX - Une observation du syndrome décrit par Gougerot sous le nom de maladie trisymptomatique.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 53, 473, 1946.
- 31- BUREAU (Y.), JARRY, BARRIERE et COIGNARD - P.A.N. avec manifestations cutanées nécro-

- tiques et érythémato-squameuses.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 60, 434, 1953.
- 32- BUREAU (Y.) et BARRIERE (H.) - Les manifestations cutanéomuqueuses de la P.A.N. - Ann. Derm. Syph., 81, 601, 1954.
- 33- BYWATERS (E.G.), ISDALE (I.) and PEMPTOW (J.J.) - Schönlein-Henoch purpura. Evidence for a groupe A B Haemolytic streptococcal Aetiology.- Quart. J. Med., 26, 161, 1957.
- 34- CALNAN (C.) - Nodular dermal allergide (Tri-symptôme de Gougerot).- Brit. J. Derm., 67, 261, 1955.
- 35- CAMBIER (J.) - Le syndrome de Wegener et les formes respiratoires de la P.A.N.- Presse Méd., 63, 821, 1955.
- 36- CARAMANIAN (M.K.) et BOUVRY (M.) - Erythème noueux streptococcique récidivant. Sa nature rhumatismale.- Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1129, 1955.
- 37- CAROL (W.L.) und PRAKKEN (J.R.) - Die Kutane Form der P.A.N. - Acta Dermat. Vener., 18, 102, 1937.
- 38- CHATILLON (J.), RUTISHAUSER (E.) et MORARD (J.C.) - L'angéite de Wegener.- Revue Fr. d'Etudes clin. et biol., I, 418, 1956.
- 39- CHEVALLIER (P.) - Purpura inflammatoire chronique bénin récidivant.- Sem. Hôp. Paris, 9, 265, 1934.
- 40- CHEVALLIER (P.) et MOUTIER (F.) - La gastroscopie dans les maladies du sang.- Sem. Hôp. Paris, II, 935, 1937.
- 41- CHILD (C.G.) - Observations on pathological changes following experimental hypertension produced by constriction of renal artery.-

J. exp. Med., 67, 521, 1938.

- 42- CHURG (J.) and STRAUSS (L.) - Allergic granulomatosis, allergic angitis and P.A.N. - Am. J. Path., 27, 277, 1951.
- 43- CIVATTE (A.) - Le diagnostic des dermatites bulleuses au laboratoire.- VII^{me} Congrès de l'Ass. des Derm. et Syph. de Langue fr., Bruxelles, 1949.
- 44- COHEN (M.), KLINE (B.) and YOUNG (A.) - The clinical diagnosis of P.A.N. - J.A.M.A., 107, 1555, 1936.
- 45- COMBES (F.), BEHRMAN (H.) and SAPERSTEIN (B.) - Status of E.E.D. - Arch. Derm. Syph., 57, 219, 1948.
- 46- COSTE (F.) et PIGUET (B.) - Allergides nodulaires dermiques papuleuses et annulaires.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 54, 404, 1947.
- 47- COSTE (F.) - Relation des affections rhumatismales avec les collagénoses.- La Revue du Praticien, 5, 2.955, 1955.
- 48- CREYX (M.) et TENIER (L.) - Maladie trisymptomatique de Gougerot.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 55, 302, 1948.
- 49- CRUICKSHANK (B.) - Arteritis of rheumatoid arthritis.- Ann. of Rheumatic Diseases, 13, 136, 1954.
- 50- DALLA FAVERA (G.B.) - Erythema elevatum diutinum und Granuloma annulare.- Derm. Zeit., 17, 541, 1910.
- 51- DAVIS (W.) and SAUNDERS (T.) - Purpura due to iodides.- Arch. Derm. Syph., 53, 644, 1946.
- 52- DEBRE (R.), LEROUX (R.), LELONG (M.) et Melle

GAUTHIER-VILLARS - La 1ère observation française de P.A.N. - Un cas de maladie de Kussmaul chez un enfant (Observation clinique et anatomique).- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 52, 165, 1928.

- 53- DEGOS (R.) - Erythème induré de Bazin ayant cédé très rapidement au traitement sulfamidé (Dermo-hypodermite à cocci pyogènes ?)- Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 62, 1942.
- 54- DEGOS (R.) et HEWITT (J.) - Dermo-hypodermite nodulaire subaiguë des membres inférieurs type érythème induré de Bazin. Présence d'un streptocoque aérobie.- Bull. Soc. fr. Derm. Syph., 313, 1945.
- 55- DEGOS (R.) et DELZANT (O.) - Maladie trisymptomatique de Gougerot.- Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 53, 516, 1946.
- 56- DEGOS (R.) et CARTEAUD (A.) - Allergides nodulaires (trisymptôme de Gougerot) avec infection focale de l'oreille (ostéite de la caisse).- Bull. Soc. fr. Derm. Syph., 59, 7, 1952.
- 57- DEGOS (R.), GARNIER (G.), HEWITT (J.) et RICHARD (C.) - Erythema Elevatum Diutinum.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 59, 224, 1952.
- 58- DEGOS (R.), PERRIN (L.), LORTAT-JACOB (E.) et HEWITT (J.) - Erythema elevatum diutinum avec infiltration lipoidique au cours d'une affection bulleuse type Dühring.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 59, 228, 1952.
- 59- DEGOS (R.) - Dermatologie.- Paris, Flammarion, 1955.
- 60- DELBOS (J.) et PRADE (J.) - Un cas d'allergides cutanées papuleuses et circonscrites.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 55, 320, 1948.

- 61- DUNBAR (J.C.) - P.A.N. with associated thrombocytogenic purpura.- Bull. Soc. Med. Univ. Maryland, 20, 138, 1936.
- 62- DUPERRAT (B.) et CHASSEUIL - Maladie trisymptomatique de Gougerot.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 55, 419, 1948.
- 63- DUPERRAT (B.) - Etude anatomo-pathologique des dermatoses allergiques.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 57, 32, 1950.
- 64- DUPERRAT (B.) et BRIEL - Maladie trisymptomatique de H. Gougerot.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 58, 398, 1951.
- 65- DUPERRAT (B.) et CARTON (F.X.) - Transformation d'allergides de Gougerot en Erythema elevatum diutinum.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 62, 306, 1955.
- 66- DUPERRAT (B.) et MONTFORT (J.) - Vascularite nodulaire par allergie streptococcique.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 64, 372, 1957.
- 67- DUPERRAT (B.) et MONTFORT (J.) - Les vascularites nodulaires dermo-hypodermiques dans le cadre de la pathologie allergique.- II^{me} Congrès International de Dermat., Stockholm, Août 1957.
- 68- DUPERRAT (B.) - La périartérite noueuse.- Gaz. Méd. Fr., 65, 111, 1958.
- 69- EASON (J.) and CARPENTER (G.) - Treatment of acute rhumatic polyarthrititis with anti-scarlatinal serum.- Quart. J. Med., 30, 93, 1937.
- 70- ENGMAN (M.), PFAFF (R.) and COOPER (Z.) - Erythema Elevatum Diutinum.- Arch. Derm. Syph., 45, 334, 1942.
- 71- FAHEY (J.L.), LEONARD (E.), CHURG (J.) and

GODMAN (G.) - Wegener's Granulomatosis.-
Am. J. Med., 17, 168, 1954.

72- FAHR (T.) - Maligne nephrosklerose und P.A.N.-
Deutsch. Med. Woch., 67, 1223, 1941.

73- FARHRLANDER (Bâle) - Neber P.A.N. - Schw. Med. Woch., 83, 575, 1953.

74- FOX (R.A.) and JONES (L.R.) - Vascular pathology in Rabbits following administration of foreign protein.- Proceed. Soc. Exp. Biol. Med., 55, 294, 1944.

75- FREUND (F.) - Apoplexia cutanea. Periarteritis nodosa.- Arch. f. Derm. Syph. (Wien), 152, 158, 1926.

76- FROMMEL (E.) - L'artérite noueuse, documents cliniques et anatomiques d'un cas nouveau.- Ann. Méd., 19, 42, 1926.

77- GAIRDNER (D.) - The Schönlein-Henoch syndrome (anaphylactoid purpura).- Quart. J. Med., 17, 95, 1948.

78- GALLOWAY (J.) - Case of Erythema induration giving no evidence of tuberculosis.- Brit. J. Derm., 25, 217, 1913.

79- GARCIN (R.), GODLEWSKI (J.), GRUNER (J.), LAPRESLE (J.) et LAMBERT (P.) - Sur les formes multinévritiques et polynévritiques de la P.A.N.- Etude de 7 observations inédites.- Ann. de Méd., 56, 113, 1955.

80- GARCIN (R.), KIPFER (P.) et MAN (H.X.) - L'artérite temporale, maladie de Horton.- Revue Médicale Franc., 39, 5, 1958.

81- GARZON (R.), AROUELLO (R.), FERRARI (L.) y CRESPO (C.) - P.A.N. - Dos observaciones.- Arch. Argent. Derm., 3, 453, 1953.

- 82- GAY PRIETO (J.) y JAQUETI (G.) - Contribucion al estudio del Eritema elevatum diutinum.- Actas Derm. Sif., 45, 251, 1954.
- 83- GEBER (H.) - Einige daten zur Pathologie der Urticaria monstruationalis.- Dermat. Ztschr. 32; 143, 1921.
- 84- GERLACH (U.) - Phenomen von Arthus.- Virchow Arch. f. Path., 247, 295, 1923.
- 85- GIARD (P.) et VERSTRAETE (E.) - La P.A.N.- Etude clinique et pathogénie. Critères biologiques de la maladie.- Bull. Méd., 68, 187, 1954.
- 86- GILMAN (R.L.) and KAESS (K.V.) - P.A.N. and dermatitis gangrenosa.- Arch. Derm. Syph., 67, 184, 1953.
- 87- GIRAUD (G.), MAS (P.), CAZAL (P.), BOYER (F.) et LABAUGE (R.) - Association de P.A.N. et de maladie de Bouillaud.- Montpellier Méd., 33-34, 299, 1948.
- 88- GITLOW et GOLDMARK (Cités par TALBOTT).
- 89- GOLDSCHLAG (F.) und Von CHWALIBOGOWSKI (A.)- Uber einen Fall von P.A.N. mit ausgebreiteten Hauterscheinungen.- Arch. f. Derm. Syph. (Wien), 171, 622, 1935.
- 90- GORE (I.) - Disseminated arteriolar and capillary platelet thrombosis. Morphologic study of its histogenesis.- A.M.J. Path., 26, 155, 1950.
- 91- GOUGEROT (H.) - Septicémie chronique indéterminée caractérisée par de petits nodules dermiques, éléments érythémato-papuleux, purpura.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 39, 1192, 1932.
- 92- GOUGEROT (H.), DECHAUME et CARTEAUD - Dermo-

tite nodulaire disséminée par septicémie bénigne consécutive à une stomatite mercurielle ulcéreuse, puis éléphantiasis palatine curable.- Arch. Clin. Hôp. St-Louis, 5, 79, 1933.

- 93- GOUGEROT (H.) - Septicémie chronique indéterminée caractérisée par petits nodules dermiques, éléments érythémato-papuleux et purpura.- Arch. Clin. Hôp. St-Louis, 17, 65, 1933.
- 94- GOUGEROT (H.) et LEYER-HEINE (A.) - Septicémie chronique indéterminée avec triples lésions de purpura, d'érythème polymorphe et de dermatite nodulaire.- Arch. clin. Hôp. St-Louis, 27, 376, 1935.
- 95- GOUGEROT (H.), BLUM (P.) et SCLAFFER - Maladie trisymptomatique de Gougerot avec lésions ulcéreuses et végétantes.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 52, 288, 1945.
- 96- GOUGEROT (H.) - Nosologie des hypodermes.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 7, 396, 1946.
- 97- GOUGEROT (H.), CARTEAUD (A.) et DUPERRAT (B.) - Allergides cutanées papuleuses et nodulaires.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 53, 460, 1946.
- 98- GOUGEROT (H.) - Maladie trisymptomatique de H. Gougerot, trisymptôme associant petits nodules dermiques, cocardes d'érythème polymorphe et purpura.- Sem. Hôp. Paris, 54, 1311, 1947.
- 99- GOUGEROT (H.), DUPERRAT (B.) et MEYER (J.J.) - Nouvelle observation d'allergide dermique nodulaire et annulaire. Résorption après biopsie.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 54, 198, 1947.
- 100- GOUGEROT (H.) et VISSIAN - Le bisymptôme du trisymptôme.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.,

54, 392, 1947.

- 101- GOUGEROT (H.) et MEYER (J.J.) - Allergides cutanées papuleuses et nodulaires.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 54, 396, 1947.
- 102- GOUGEROT (H.), DUPERRAT (B.) et HARTMANN (L.)- Nouvelle observation d'allergide nodulaire.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 55, 177, 1948.
- 103- GOUGEROT (H.), CARTEAUD (A.) et DUPERRAT (B.)- Allergides nodulaires dermiques scléreuses des membres inférieurs et angiomes disséminés des quatre membres.- Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 55, 180, 1948.
- 104- GOUGEROT (H.) et MEYER (J.J.) - Tétrasymp-tôme : trisymptôme avec bulles et évolution discontinue.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 55, 208, 1948.
- 105- GOUGEROT (H.) et CARTEAUD (A.) - Tétrasymp-tôme : trisymptôme avec bulles et évolution discontinue.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 55, 211, 1948.
- 106- GOUGEROT (H.) et COTONI (P.) - Deux observations de disymptôme à lésions mixtes : nodules purpuriques, nécrotiques au maximum d'allergie. Phénomène de Koch.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 55, 395, 1948.
- 107- GOUGEROT (H.) et BLUM (P.) - Trisymptôme (Allergide cutanée nodulaire) bénin de courte durée.- Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 56, 44, 1949.
- 108- GOUGEROT (H.) et BLUM (P.) - Un nouveau cas de trisymptôme ou plutôt pentasymp-tôme.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 57, 336, 1950.
- 109- GOUGEROT (H.), BLUM (P.) et PATTE (A.) - Allergide dermique circonée à histologie

curieuse.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 57, 337, 1950.

- 110- GOUGEROT (H.), MEYER (J.J.) et GASCOUIN - Trisymptôme médicamenteux (sulfadiazine ?)- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 57, 339, 1950.
- 111- GOUGEROT (H.), HALLEZ (J.) - Trisymptôme et ulcérations, puis pentasymptôme, puis hexasymptôme.- Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 58, 7, 1951.
- 112- GOUGEROT (H.) et CARTEAUD (A.) - Nouvelle forme d'allergide cutanée papuleuse et lichénoïde.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 58, 279, 1951.
- 113- GOUGEROT (H.) et GRUPPER (C.) - Trisymptôme de Gougerot avec asthme et arthralgies.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 58, 385, 1951.
- 114- GOUGEROT (H.), DUPERRAT (B.) et MIKOL (C.)- Trisymptôme atypique.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 58, 386, 1951.
- 115- GOUGEROT (H.) et DUPERRAT (B.) - Allergides nodulaires dermiques de H. Gougerot.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 61, 195, 1954.
- 116- GRACIANSKY (P. de), GRUPPER (C.) et LEFORT (P.)-Traitement par la cortisone et l'ACTH d'un cas de maladie trisymptomatique de Gougerot.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 59, 98, 1952.
- 117- GRACIANSKY (P. de) et GRUPPER (C.) - Discussion.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 62, 306, 1955.
- 118- GRACIANSKY (P. de), HEWITT (J.) et BOULLE (S.) - Erythema elevatum diutinum.- Soc. Fr. Derm. Syph., 12, 12, 1957.

- 119- GRANT (R.T.) - Observations on P.A.N. - Clin. Soc., 4, 245, 1940.
- 120- GRUBER (G.B.) - Zur Frage der P.A.N. mit besonderer Berücksichtigung der Gallenblasen und Nieren Beteiligung.- Virchow's Arch. für Path. Anat., 258, 441, 1925.
- 121- GRZYBOWSKI (M.) - Sur l'anatomie pathologique de l'érythème noueux.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 45, 1083, 1938.
- 122- GUY (W.H.), GRAUER (R.C.) and JACOB (F.M.) - Poikilodermatomyositis.- Arch. Derm. and Syph., 40, 867, 1939.
- 123- HABER (H.) and RUSSEL (B.) - Erythema multiforme perstans (Erythema elevatum diutinum). Brit. J. Dermat., 62, 460, 1950.
- 124- HABER (H.) - Erythema elevatum diutinum.- Brit. J. Derm., 67, 121, 1955.
- 125- HABER (H.) and WILSON (W.) - Cutaneous allergie arteriolitis.- Brit. J. Derm., 67, 262, 1955.
- 126- HABIB (R.) - Aspects histologiques de la P.A.N.- Ses rapports avec les autres artérites nodulaires et les maladies du collagène.- Thèse Paris, 1954.
- 127- HAGANS (J.A.) - Panarteritis nodosa.- Military Surgeon, 107, 26, 1950.
- 128- HARE (P.J.) - Erythema elevatum diutinum : a note on the histology of the original case.- Brit. J. Derm., 67, 448, 1955.
- 129- HEATH (O.) and WHITAKER (W.) - Hypertensive pulmonary vascular disease.- Circulation, 14, 323, 1956.

- 130- HEWITT (J.) - Hypodermites.- Thèse Paris, 1947.
- 131- HEWITT (J.) - Les hypodermites nodulaires subaiguës d'origine vasculaire.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 64, 254, 1957.
- 132- HOMB (A.) - Case of P.A.H.- Acta Med.Scand., 124, 404, 1946.
- 133- HOPPS (AC) and WISSLER (R.W.) - The experimental production of generalized arteritis and periarteritis (P.A.N.) - J. Labo. Clin. Med., 31, 939, 1946.
- 134- HUTINEL (J.), COSTE (F.) et ARNAUDET (A.) - Périartérite noueuse de Kussmaul. Forme spléno-intestinale.- Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 46, 1930.
- 135- HY (R.) et LAMOTTE - Un cas d'allergide nodulaire de Gougerot associé à un syndrome de Gougerot-Sojgren.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 62, 257, 1955.
- 136- IRGANG (S.) - Nodular Vasculitis.- Arch. Derm. Syph., 67, 135, 1953.
- 137- ISRAEL (L.) - Contribution à l'étude expérimentale et physio-pathologique du syndrome de S.H.- Thèse Paris, 1956.
- 138- JARCHO (S.) - Lupus erythematosus associated with visceral vascular lesions.- Bull. John Hopkins Hosp., 59, 262, 1936.
- 139- KEITH et BAGGENSTOSS (Cités par HABIB).
- 140- KESTEN (B.) and JACKSON (E.) - Nodular dermal allergide (Gougerot).- Arch. Derm. Syph., 72, 194, 1955.
- 141- KETRON (L.W.) and BERNSTEIN - Cutaneous moni-

- festations of P.A.N.- Arch. Derm. Syph., 40, 929, 1939.
- 142- KETRON (L.W.) - Erythema elevatum diutinum.- Arch. Derm. Syph., 50, 363, 1944.
- 143- KING (B.) - The clinical diagnosis of P.A.N.- Report of four cases.- Ann. int. Med., 32, 466, 1950.
- 144- KIPKIE (G.F.) and JOHNSON (D.S.) - Possible pathogenic mechanismus responsible for human P.A.N.- Arch. Path., 51, 387, 1951.
- 145- KLEMPERER (P.) and OTANI (S.) - Malignant nephro-sclerosis.- Arch. Path., II, 60, 1931.
- 146- KLEMPERER (P.), POLLAK (A.) and BAEHR (G.) - Pathology of disseminated lupus erythematosus.- Arch. Path., 32, 569, 1941.
- 147- KRAHULICK (L.), ROSENTHAL (M.) and LONGHLIN (E.H.) - P.A.N. in childhood with meningeal involvement. Report of case with study of pathologic findings.- Am. J. Med. Sc., 190, 308, 1935.
- 148- KREIDBERG (M.), DAMESHEK (W.) and LATORRACA (R.) - Acute vascular (Sch.-H.). Purpura an immunologic disease ?- New-Engl. J. Med., 253, 1014, 1955.
- 149- LAMBERT (P.) - Contribution à l'étude de la P.A.N.- Thèse Paris, 1956.
- 150- LECUTIER (M.) - A case of the S.H. syndrome with myocardial necrosis.- J. Clin. Path., 5, 336, 1952.
- 151- LEPINEUX (A.J.) - La périartérite noueuse. Ses formes cutanées.- Thèse Paris, 1954.

- 152- LEVER (W.F.) - Histopathology of the skin.-
J.B. Lippincott Cie, Philadelphia, 1954.
- 153- LEVINSON (J.E.), HORWITZ (H.), KULKA (J.P.),
PACE (L.) and BAUER (W.) - Response of S.H.
syndrome to A.C.T.H.- Report of a case with
serial skin biopsies.- Ann. Rhum. Dis., 10,
255, 1951.
- 154- LEVITT (L.M.) and BURBANK (B.) - Glomerulo-
nephritis as complication of Schönlein-
Henoch Syndrome.- New-Engl. J. Med., 248,
530, 1953.
- 155- LEWIS (T.) - Notes on scleroderma (Dermato-
myositis).- Brit. J. Derm., 52, 233, 1940.
- 156- LIAN (C.) et SIGUIER (F.) - La pan-angéite
diffuse nécrosante, entité anatomo-clinique
nouvelle.- Sem. Hôp. Paris, 29, 3666, 1953.
- 157- LOBER (P.A.) and LILLEHEI (H.M.) - Necroti-
zing Panarteritis following repair of
coarctation of Aorta. Report of 2 cases.-
Surgery, 35, 950, 1954.
- 158- LOFGREN (S.) and WAHLGREN (F.) - On the
histopathology of E.N.- Acta Derm. Ven.,
29, 1, 1949.
- 159- LOHE (H.) und ROSTNFELD (H.) - Multiple
Hautgangrän bei P.A.N.- Derm. Zeit., 61,
299, 1931.
- 160- LYELL (A.) and CHURCH (R.) - The cutaneous
manifestations of P.A.N.- Brit. J. Derm.,
66, 335, 1954.
- 161- MALLORY (T.B.) - Cabot case, 24.201. Lupus
erythematosis.- New-Engl. J. Med., 218,
838, 1938.
- 162- MANGES (H.) and BAEHR (G.) - Periarteritis
necrosa.- Amer. J. Med. Sc., 162, 162, 1921.

- 163- MARSHALL (J.) and PEPLER (V.) - Nodular dermal allergides H. Gougerot's trisymptomatic disease.- South African Med. J., 27, 160, 1953.
- 164- MASSOW (G.M.C.), HAZARD (J.B.), CORCORAN (A.C.) and PAGE (I.H.) - Experimental vascular disease due to DOCA and anterior pituitary factors comparison of pathologic changes.- Arch. Path., 49, 641, 1950.
- 165- MASUGI (M.) and YA-SHU - Die diffuse Sklerodermie und ihre Gefässveränderungen.- Virch. Arch. für Path. u. Phys., 302, 39, 1938.
- 166- MELCZER (N.) und VENKEI (T.) - Ueber die Hautformen der P.A.N.- Dermatologica, 94, 214, 1947.
- 167- MERKLEN (F.P.) et PERRIN (L.) - Un cas de syndrome trisymptomatique d'H. Gougerot.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 57, 557, 1950.
- 168- MICHELSON (H.E.) - Inflammatory nodose lesions of the lower leg.- Arch. Derm. Syph., 66, 327, 1952.
- 169- MIESCHER (G.) - Ueber Kutane formen der P.A.N.- Dermatologica, 92, 225, 1946.
- 170- MILLER (H.G.) and NELSON (M.G.) - P.A.N. developing during antisyphilitic treatment.
- 171- MILLER (H.G.) and DALEY (R.) - Clinical aspects of P.A.N.- Quart. J. Med., 15, 255, 1946.
- 172- MILLER (H.G.) - Periarteritis nodosa.- Proc. Roy. Soc. Med., 42, 497, 1949.
- 173- MILNER (A.) - Systemic lupus erythematosus with nodular lesions : report of a case.- Brit. J. Derm., 65, 204, 1953.

- 174-- MONTGOMERY (H.), O'LEARY (P.A.) and BARKER (N.W.) - Nodular vascular disease of the legs.- J.A.M.A., 128, 335, 1945.
- 175- MONTGOMERY (P.O.B.) and MAIRHEAD (E.E.) - A differentiation of certain types of fibrinoid and hyalin.- Am. J. Path., 28, 285, 1957.
- 176- MONTFL (R.) - In discussion (Dogos).- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 64, 1942.
- 177- MORE (R.H.) and MAC LEAN (R.) - Lesions of hypersensitivity induced in rabbits by massive injections of Horse serum.- Am. J. Path., 25, 413, 1949.
- 178- MORIN (M.) et GRAVELEAU (J.) - L'artérite temporale : Pan-artérite diffuse subaiguë des sujets âgés.- La Vie Médicale, 36, 371, 1955.
- 179- MORRISON (L.R.), CATTOGIO (P.M.) and BAUER (W.) - Observations in the histopathology of the neuromuscular system in rheumatoid arthritis. Rheumatis disease.- W.B. Saunders by Philadelphia, 304, 1952.
- 180- MOTLEY (L.) - Periarthritis nodosa with report of case showing unusual features and apparent recovery.- J.A.M.A., 106, 898, 1936.
- 181- MUSUMUCCI (V.) - Contributo allo studio della cosiddetta malattia trisintomatica di Gougerot.- Giorn. Ital. Derm. Sif., 94, 19, 1953.
- 182- NICAUD (P.) - La P.A.N., maladie de Kussmaul.- Masson, Paris, 1946.
- 183- NICOLAS (J.) et GATE (J.) - Tuberculose cutanée et tuberculides.- Paris, Doin et Cie, éd., 292 p., 1934.

- 184- NOEL (R.) - Contribution à l'étude de la P.A.N. (Maladie de Kussmaul). Revue critique de la littérature. Documents cliniques et histopathologiques personnels.- Acta Clinica Belg., 6, 165, 1951.
- 185- OLD (J.W.) and RUSSEL (W.O.) - Necrotizing pulmonary arteritis occuring with congenital Heart disease.- Am. J. Path., 26, 789, 1950.
- 186- O'LEARY - Erythema induratum (in discussion). Arch. Derm. Syph., 68, 107, 1953.
- 187- ORBISON (J.L.) - Morphology of T.T.P. with demonstration of anevrysms.- Am. J. Path., 28, 129, 1952.
- 188- PAGEL-WOOLF et ASHER (Cités par HABIB).
- 189- PASCECZNY (T.) - Streptomycin and isoniazid in treatment of erythema induratum (Bazin's disease).- Arch. Derm. Syph., 70, 514, 1954.
- 190- PASSELECQ (A.) - L'éosinophilie au cours de la P.A.N.- Sa valeur clinique, diagnostique et pathogénique.- Thèse de Médecine, Paris, 1953.
- 191- PASTEUR VALLERY-RADOT -L'allergie hormonale existe-t-elle ? - Sem. Hôp. Paris, 34, 267, 1958.
- 192- PAUTRIER (L.M.) et WORINGER (P.) - Contribution à l'étude histologique de l'érythème noueux.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 45, 1068, 1938.
- 193- PAUTRIER (L.M.) - Pathogénie et nature de l'érythème noueux.- Sem. Hôp. Paris, 31, 187, 1955.
- 194- PERON (N.) et BUREAU (G.) - P.A.N. à forme subaiguë avec fièvre intermittente et loca-

- lisations cutanées et oculaires.- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 270, 1947.
- 195- PETGES (G.) et CLEJAT (C.) - Sclérose atrophique de la peau et myosite généralisée.- Ann. Dermat. Syph., 7, 550, 1906.
- 196- PICCARDI (G.) - Erythema elevatum diutinum.- Derm. Wschr., 55, 1115, 1912.
- 197- PRAKKEN (J.R.) - La forme cutanée de la P. A.N.- Sem. Hôp. Paris (La Médecine dans le Monde), 29 E.36, 1953.
- 198- RACE (G.J.) and PESCHEL (E.) - Pathogenesis of P.A.N. in hypertensive rats.- Circulation Research, 2, 483, 1954.
- 199- RATTNER (H.), RODIN (H.) and SICKLEY (J.F.)- Erythema multiforme with a histologic picture of PAN.- Arch. Derm. Syph., 65, 742, 1952.
- 200- REICH (H.) - Über nodulare vasculitis.- 11me Congrès International de Dermat., Stockholm, Août 1957.
- 201- RICCIARDI (L.) - La malattia trisintomatica di Gougerot come espressione di allergia cutanea.- Dermatologia, 5, 193, 1954.
- 202- RICH (A.R.) - The role of hypersensitivity in P.A.N. as indicated by 7 cases developing during serum sickness and sulfonamide therapy.- Bull. Johns Hopkins Hosp., 71, 123, 1942.
- 203- RICH (A.R.) - Additional evidence of the rôle of hypersensitivity in the etiology of P.A.N.-Another case associated with sulfonamide reaction.- Bull. Johns Hopkins Hosp., 71, 375, 1942.
- 204- RICH (A.R.) and GREGORY (J.E.) - The experi-

- mental demonstration that P.A.N. is a manifestation of hyper sensitivity.- Bull. Johns Hopkins Hosp., 72, 65, 1943.
- 205- RICH (A.R.) - Hypersensitivity to iodine as a course of P.A.N.- Bull. Johns Hopkins Hosp., 77, 43, 1945.
- 206- RICH et FOLLIS (Cités par DUPERRAT) - Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 57, 32, 1950.
- 207- RISER (M.), GERAUD (J.) et GLEIZES (L.) - Etude anatomo-clinique d'un cas de P.A.N. à forme neurologique.- Revue Neurol., 92, 523, 1955.
- 208- ROSE (M.H.), LITTMANN (D.) and HOUGHTON (J.) - P.A.N. a clinical and pathological study and report of 6 cases.- Ann. Int. Med., 32, 1114, 1950.
- 209- ROTNES (P.L.) - Untersuchungen über Erythema nodosum im erwachsenen Alter.- Acta Dermat. Vener., 17, 117 (Suppl. III), 1936.
- 210- ROULET - L'inflammation hyperergique et les réactions allergiques.- Ann. Anat. Path., 8, 359, 1931.
- 211- RUITER (M.) und BRANDSMA (Ch.) - Arteriolitis allergica.- Dermatologica, 97, 265, 1948.
- 212- RUITER (M.) - A case of allergic cutaneous vasculitis. (arteriolitis allergica).- Brit. J. Derm., 65, 77, 1953.
- 213- RUITER (M.) - Some further observations on allergic cutaneous arteriolitis.- Brit. J. Derm., 66, 174, 1954.
- 214- RUITER (M.) - Purpura rheumatica allergica cutaneous arteriolitis. A type of.- Brit. J. Derm., 68, 16, 1956.

- 215- SA'PENELLA (L.) - L'allergide cutanée nodulaire de Gougerot.- Sem. Hôp. Paris, 27, 49, 1951.
- 216- SCHRAGER (M.) and KEAN (B.) - Purpura as a complication of Malaria.- Am. J. Med. Sc., 212, 54, 1946.
- 217- SCHWEIG (J.) - (Cité par HABER).
- 218- SELYE (H.) and PENTZ - Pathological correlations between P.A.N., renal hypertension and rhumatic lesions (role of adrenal cortex).- Canad. Med. Ass., 49, 264, 1943.
- 219- SIGUIER (F.) - Maladies vedettes.- Masson, éd., Paris, 1957.
- 220- SIMERAY (A.) - Trisymptôme de Gougerot. Action remarquable de la delta-cortisone.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 64, 50, 1957.
- 221- SLINGER (W.N.) and STARCK (V.) - Cutaneous form of polyarteritis.- Arch. Derm. Syph., 63, 461, 1951.
- 222- SMITH (C.C.), ZEEK (P.M.) and MAC GUIRE (J.)- P.A.N. in experimental hypertensive rats and dogs.- Am. J. Path., 20, 721, 1944.
- 223- SPIEGEL (R.) - Clinical aspects of P.A.N.- Arch. Int. Med., 58, 993, 1936.
- 224- STOUGHTON (R.) and WELLS (G.) - A histochemical study on polysaccharides in normal and diseased skin.- J. Invest. Dermat., 14, 37, 1950.
- 225- STRAUSS (L.), CHURG (J.) and ZAK (F.) - Cutaneous lesions of allergic granulomatosis.- J. Invest. Derm., 17, 349, 1951.
- 226- SYMERS (W.) and BARROW-CLIFT (D.) - Plate-

- let thrombosis syndrome.- J. Path. Bact., 63, 552, 1951.
- 227- TABERNAT (J.) - Traitement général des tuberculoses cutanées par les médicaments modernes du B.K. (Streptomycine, P.A.S., Thiosemicarbazone).- Thèse Paris, 1952.
- 228- TALBOTT (J.) and MOLERES FERRANDIS (R.) - Collagen diseases.- Grune and Stratton, New-York, 1956.
- 229- TAYLOR (A.W.) and JACOBY (N.M.) - Acute polyarteritis nodosa in childhood.- Lancet, 2, 792, 1949.
- 230- THIERS (H.), COUDERT (J.) et COLOMB (D.) - Un cas de P.A.N. diagnostiqué par biopsie musculaire.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 60, 302, 1953.
- 231- TOURAINE (A.) - Les capillarites en dermatologie.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 44, 838, 1937.
- 232- TOURAINE (A.) et RUEL (H.) - Télangiectasies en plaques avec lésions de périartérite nodulaire.- Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 52, 182, 1945.
- 233- TOUSSAINT (C.), WOLTER (R.) et SIBILLE (P.) - Hypertension et lésions artérielles provoquées chez le rat par l'ingestion de quantités excessives de chlorure de sodium.- Revue Belge de Pathologie, 23, 83, 1953.
- 234- TURIAT (J.) - Asthme et P.A.N.- Toulouse Méd., 55, 257, 1954.
- 235- TURIAT (J.) - Les pneumo-pleuropathies à cellules éosinophiles des asthmatiques. Les formes pulmonaires de la P.A.N. au cours de l'asthme.- Ann. de Méd., 56, 451, 1955.

- 236- TURIAF (J.) - La P.A.N.- Revue du Praticien, 5, 2895, 1955.
- 237- VATELOT (J.) - Trisymptôme de H. Gougerot. Contribution à l'étude des allergides nodulaires cutanées.- Thèse Paris, 1946.
- 238- VERAN (D.) et MIRAILLE (C.) - Périartérite noueuse à forme de gangrène aiguë d'un pied chez un nourrisson.- Gaz. Méd. Fr., 51, 229, 1944.
- 239- VILANOVA (X.) - Vascularite nodulaire.- Sem. Hôp. Paris, 27, 2803, 1951.
- 240- VILANOVA (X.), PINOL (A.) et MORAGAS (J.M.)- P.A.N. simulando una enfermedad de Dühring.- Actas Derm. Sif., 44, 319, 1953.
- 241- VILANOVA (X.) et PINOL AGUADE (J.) - Hypodermite nodulaire subaiguë migratrice.- Ann. Derm. Syph., 83, 369, 1956.
- 242- VINING (C.W.) - Case of P.A.N. with subcutaneous lesions and recovery.- Arch. Dis. Child., 13, 31, 1938.
- 243- VISSIAN (L.) et ALBERTI (J.) - Nouveau cas de maladie trisymptomatique de H. Gougerot. Traitement par la cortisone.- Bull. Soc. Fr. Dermat. Syph., 60, 240, 1953.
- 244- WASSILIEFF (P.) - Pathogenesis of Schönlein-Henoch purpura.- Nord. Med. Tidska, 14, 1322, 1937.
- 245- WEGENER (F.) - über generalisierte, septische Gefässer Krankheiten.- Vehrandl. d. Deutsch. Path. Gesellsch., 29, 202, 1936.
- 246- WEIDMAN (F.) et BESANCON (J.) - Erythema elevatum diutinum.- Arch. Dermat. Syph., 20, 593, 1929.

- 247- WEINBERGER (H.J.) - Discussion de la communication de OGRYZIO.- Ann. Rheumatic Diseases, 12, 324, 1953.
- 248- WEIR (D.R.) - Polyarteritis nodosa.- Ann. J. Path., 15, 79, 1939.
- 249- WEISS (R.), COOPER (Z.) et GOTTSCHALK (H.R.)- Erythema elevatum diutinum.- Arch. Dermat. Syph., 58, 716, 1948.
- 250- WHITEFIELD (A.) - On the nature of the disease known as Erythema induratum scrofulosorum.- Ann. J. Med. Sc., 122, 828, 1901.
- 251- WIDAL (F.), ABRAMI (P.) et GENNES (L. de) - Colloïdoclasie et glandes endocrines.- Presse Méd., 30, 385, 1922.
- 252- WILLENS (S.L.) et GLYNN (J.) - Hypertensive and non hypertensive P.A.N.- Arch. Int. Med., 88, 51, 1951.
- 253- WILSON (C.) et BYROM (F.B.) - Renal changes in malignant hypertension. Experimental evidence.- Lancet, 1, 136, 1939.
- 254- WILSON (K.S.) et ALEXANDER (A.L.) - The reaction of P.A.N. to bronchial asthma and other forms of human hypersensitiveness.- J. Labo. and Clin. Med., 30, 197, 1945.
- 255- WINER (L.H.) - Histopathology of the nodose lesions of lower extremities.- Arch. Derm. Syph., 63, 347, 1951.
- 256- WINTROBE (M.) - Clinical hematology.- 1 vol., Philadelphia, 1951 - Fibigen, ed.-
- 257- WOODBURN (A.R.) et PHILPOTT (O.S.) - Nodular vasculitis.- Arch. Derm. Syph., 60, 294, 1949.
- 258- ZEEK (P.M.), SMITH (C.C.) et WEETER (J.C.)-

Studies on P.A.N.- Amer. J. Path., 24, 889,
1948.

259- ZEEK (P.M.) - P.A.N. : Critical review.-
Am. J. Clin. Path., 22, 777, 1952.

260- ZEEK (P.M.) - P.A.N. and others forms of
necrotizing angeitis.- New-Engl. J. Med.,
248, 764, 1953.

261- ZONDECK (B.) et BROMBERG (Y.M.) - Endocrine
allergy. Clinical reactions of allergy to
endogenous hormones and their treatment.-
J. Obst. and Gynec. Brit. Emp., 54, 1, 1947.

262- ZUREICK (M.) - Trisynndrome de H. Gougerot
et son traitement endocrinien.- Bull. Soc.
fr. Derm. Syph., 57, 551, 1950.

T a b l e d e s M a t i è r e s

	<u>Page</u>
INTRODUCTION	17
I- <u>FORMES DERMIQUES : LES ALLERGIQUES NODU-</u> <u>LAIRES DE GOUGEROT</u>	23
Etude clinique	26
Etude histologique	35
Etude étiologique	38
Etude nosologique	42
Rapports avec le purpura rhumatoïde.	42
Rapports avec l'érythème polymorphe.	47
Rapports avec l'Erythema elevatum diutinum	49
II- <u>FORMES HYPODERMIQUES : LES VASCULARITES</u> <u>NODULAIRES</u>	57
Etude clinique	61
Etude histologique	65
Etude étiologique	69
Etude nosologique	75
Rapports avec l'érythème induré de Bazin	75
Rapports avec l'érythème noueux	77
III- <u>FORMES SYSTEMIQUES : LE GROUPE DE LA</u> <u>PERIARTERITE NOUEUSE.</u>	83
Etude clinique	85
Etude histologique	93
Etude étiologique	99

	<u>Page</u>
Etude nosologique	110
Rapports avec le syndrome de Wegener	110
Rapports avec les collagénoses ...	114
Rapports avec les autres angio- pathies	119
<u>SYNTHESE & CONCLUSIONS</u>	123
<u>OBSERVATIONS CLINIQUES</u> (1 à 12)	133
<u>R E S U M E</u>	183
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	187
